

APOMORPHIN - INDUZIERT
WACHSTUMSHORMONFREISETZUNG
BEI AKUTER SCHIZOPHRENIE VOR,
UNTER UND NACH EINER
KURZZEITIGEN THERAPIE
MIT HALOPERIDOL

Stefan Bartl

*Diss
München
1985*

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

APOMORPHIN - INDUZIERTE WACHSTUMSHORMONFREISETZUNG BEI AKUTER
SCHIZOPHRENIE VOR, UNTER UND NACH EINER KURZZEITIGEN THERAPIE
MIT HALOPERIDOL

Inaugural - Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin an der Ludwig Maximilians- Universität
zu München

vorgelegt von

Stefan Bartl

aus
Murnau

1985

mit Genehmigung des Fachbereichs der Universität
München

Berichterstatter: Professor Dr. med. M. Ackenheil

Mitberichterstatter: Professor Dr. med. H. Hippus

Dekan: Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.11.1985

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. M. Ackenheil für die Überlassung des Themas und die Betreuung bei Planung und Durchführung der Untersuchungen, das Interesse an dieser Arbeit und die hilfreiche Korrektur.

Desweiteren danke ich herzlich Sr. Angela und Herrn Dr. Weiß-Brummer für die tatkräftige Unterstützung bei den Untersuchungen und Frau D. Welter und ihren Kolleginnen für die sorgfältige Bestimmung der Hormonspiegel.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554004_0043

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Die Schizophrenie und die Suche nach ihren Ursachen	1
1.2	Neuroleptika	2
1.2.1	Entdeckung des Chlorpromazins	2
1.2.2	Heute gebräuchliche Neuroleptika	3
1.2.3	Wirkungen und Nebenwirkungen der Neuroleptika	3
1.2.4	Haloperidol	5
1.3	Die Dopaminhypothese der Schizophrenie	7
1.3.1	Die Wirkung von Neuroleptika auf Dopamin-rezeptoren	7
1.3.2	Amphetamin- Psychose	8
1.3.3	L-Dopa- Psychose	9
1.4	Dopamin-Rezeptoren im ZNS und deren Blockade durch Neuroleptika	9
1.5	Die Apomorphin-induzierte Wachstums-hormonsekretion als Maß für die Empfind-lichkeit von Dopamin-Rezeptoren	11
1.5.1	Das menschliche Wachstumshormon (HGH)	12
1.5.2	Apomorphin	13
1.5.3	Apomorphininduzierte HGH-Ausschüttung bei Schizophrenie	15
2	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	16
3	PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	17
3.1	Patienten	17
3.1.1	Einschlußkriterien	17
3.1.2	Ausschlußkriterien	17
3.1.3	Patientengut	18

3.2	Medikamentöse Therapie	18
3.3	Untersuchungsgang	19
3.3.1	HGH- Stimulationstest mit Apomorphin	20
3.3.2	Psychopathologischer Befund	23
3.3.3	Neurologischer Befund	24
3.4	Methoden	25
3.4.1	Verarbeitung der Blutproben	25
3.4.2	Bestimmung der HGH -Konzentration	25
3.4.3	Bestimmung der Prolaktin-Konzentration	26
3.4.4	Bestimmung der Blutglukosekonzentration	27
3.4.5	Auswertung des psychopathologischen Befundes	27
3.5	Statistische Auswertung	30
4	ERGEBNISSE	30
4.1	Unvorbehandelt untersuchte Patienten	30
4.1.1	HGH- Ausschüttung	31
4.1.2	Prolaktinspiegel	35
4.1.3	Psychopathologie	36
4.1.4	Neurologie	38
4.1.5	Physiologie	39
4.2	Patienten, die unter einer 3 - 4 wöchigen, neuroleptischen Behandlung untersucht wurden	40
4.2.1	HGH-Ausschüttung	41
4.2.2	Prolaktinspiegel	46
4.2.3	Psychopathologie	47
4.2.4	Neurologie	49

4.2.5	Physiologie	50
4.3	Patienten, die nach einer neuroleptischen Behandlung untersucht wurden	51
4.3.1	HGH-Ausschüttung	52
4.3.2	Prolaktinspiegel	57
4.3.3	Psychopathologie	59
4.3.4	Neurologie	61
4.3.5	Physiologie	62
4.4	Vergleichende Betrachtung derselben Patienten vor und unter Therapie	62
4.4.1	HGH-Ausschüttung	63
4.4.2	Prolaktinspiegel	66
4.4.3	Psychopathologie	67
4.4.4	Neurologie	68
4.5	Vergleichende Betrachtung derselben Patienten unter und nach Therapie	68
4.5.1	HGH-Ausschüttung	69
4.5.2	Prolaktinspiegel	72
4.5.3	Psychopathologie	74
4.5.4	Neurologie	74
4.6	Sonderfall	75
5	DISKUSSION	77
5.1	Dopamin-Rezeptorempfindlichkeit bei unvorbehandelten Schizophrenen	77
5.2	Dopamin-Rezeptorempfindlichkeit unter Therapie	79
5.3	Dopamin-Rezeptorempfindlichkeit nach Therapie	83

6	ZUSAMMENFASSUNG	85
7	LITERATUR	87
8	ANHANG	98
9	LEBENS LAUF	100

1 EINLEITUNG

1.1 DIE SCHIZOPHRENIE UND DIE SUCHE NACH IHREN URSACHEN

Emil KRAEPELIN faßte 1899 eine Reihe von Psychosen zu einer nosologischen Einheit zusammen und benannte sie nach dem für ihn wichtigsten Symptom, der schon frühzeitig auftretenden "Verblödung": Dementia praecox (1). Zwölf Jahre später prägte Eugen BLEULER für die selben Krankheitsbilder den noch heute gebräuchlichen Begriff der Schizophrenie (2). Die Zusammenfassung nach symptomatischen Gesichtspunkten zog schon für KRAEPELIN die Frage nach einem gemeinsamen organischen Korrelat, bzw. einer gemeinsamen Ätiologie nach sich. Seiner Meinung nach mußte es sich um einen "greifbaren Krankheitsvorgang im Gehirn" handeln, an dessen Erblichkeit er keinen Zweifel hatte.

Diese Erkenntnisse waren auslösend für eine unendliche Zahl von Untersuchungen mit dem Ziel, die somatischen Ursachen der Schizophrenie zu entdecken. Die Ergebnisse dieser Forschungen auf den Gebieten der pathologischen Anatomie, der Neurophysiologie, der klassischen Endokrinologie und der Biochemie waren aber bis über die Mitte unseres Jahrhunderts hinaus enttäuschend.

1.2 NEUROLEPTIKA

1.2.1 ENTDECKUNG DES CHLORPROMAZINS

Als 1952 DELAY und DENIKER die antipsychotische Wirkung des Phenothiazinderivates Chlorpromazin entdeckten (27), begann damit nicht nur eine neue Ära in der Therapie der schizophrenen Psychosen, sondern eröffnete sich auch der vielversprechende Weg für eine neue Forschungsrichtung; die biochemische Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Schizophrenie. Zwar wurde bereits 1931 von SEN und BOSE in einer indischen Zeitschrift über antipsychotische Effekte von Rauwolfia serpentina, der Ursprungspflanze des Reserpins, berichtet, aber dieser Mitteilung wurde wenig Beachtung geschenkt. Die Erfahrungen DELAYS und DENIKERS gaben schließlich den Anstoß zur systematischen Suche nach antipsychotisch wirksamen Substanzen, für die DELAY den Terminus "Neuroleptika" einführte und deren gemeinsame psychische Wirkung im wesentlichen aus folgenden Komponenten besteht (47):

- a) Psychomotorische Dämpfung
- b) Emotionale Beruhigung
- c) Affektive Indifferenz

1.2.2 HEUTE GEBRÄUCHLICHE NEUROLEPTIKA

Nach der chemischen Struktur können die heute gebräuchlichen Neuroleptika in fünf wesentliche Gruppen eingeteilt werden:

- 1) Phenothiazine und Thioxanthene
- 2) Butyrophenon-Derivate
- 3) Rauwolfia-Alkaloide
- 4) Diphenylbutyl-Piperidine
- 5) Andere, nicht klassifizierbare, neuroleptisch wirksame Substanzen, z.B. Clozapin.

1.2.3 WIRKUNGEN UND NEBENWIRKUNGEN DER NEUROLEPTIKA

Die Wirkung aller bekannten Neuroleptika ist aber keineswegs auf die von DELAY und DENIKER beschriebenen und oben erwähnten psychischen Aspekte beschränkt. So führen viele, vor allem die schwach potenten Neuroleptika in niedriger Dosierung zu einer Sedierung des Patienten, die mit dem Effekt eines Tranquilizer vergleichbar ist. In hoher Dosis sind sie zwar gut antipsychotisch wirksam, haben jedoch häufiger als die stark potenten Neuroleptika unerwünschte vegetative Wirkungen wie Mundtrockenheit, Mydriasis, Akkomodationsstörungen, Übelkeit, Obstipation und Miktionsstörungen mit Gefahr der Harnsperre. Im kardiovaskulären Bereich finden sich

orthostatische Hypotonien mit Kollapsneigung und Tachycardien, besonders bei Langzeitbehandlung direkte cardiotoxische Wirkungen mit Tachyarrhythmien und Störungen der Erregungsausbreitung. Im endokrinen Bereich kommt es zu Amenorrhoe, Libido- und Potenzverlust, Ovulationshemmung, Gynäkomastie mit Laktation und Hyperphagie mit Gewichtszunahme. Überempfindlichkeitsreaktionen hat man vor allem bei den Phenothiazinen, Thioxanthenen und Azaphenothiazinen in Form von cholestatischen Hepatosen, Urticaria, Photoallergien, abnormen Pigmentierungen, Linsentrübungen und seltener Leukopenien, Agranulocytosen und aplastischen Syndromen beobachtet (71). Neuroleptika besitzen einen Antihistamin-effekt und sind antiemetisch wirksam. Außerdem stören sie die Wärmeregulation sowohl im Sinne einer Hypo- als auch einer Hypertermie.

Bei der antipsychotisch wirksamen Therapie können bei jedem Neuroleptikum (einzige Ausnahme bisher Clozapin (76)) extrapyramidalmotorische Störungen auftreten, die sich folgendermaßen einteilen lassen:

- 1) Die Frühdyskinesie, in den ersten Behandlungstagen, mit Zungen-, Schlund- und Blickkrämpfen, Bewegungsstürmen der Gesichtsmuskulatur, Trismus, Torticollis und anderen Störungen des Bewegungsablaufes.
- 2) Das Parkinsonoid, ein dem Morbus Parkinson ähnliches Syndrom, mit Störungen der Feinmotorik

und Akinese, seltener mit Tremor und Rigor.

- 3) Die Akathisie, eine quälende Bewegungsunruhe.
- 4) Die Spätdyskinesie, nach jahrelanger Therapie, mit spontanen, nicht kontrollierbaren Bewegungen der Mund- und Gesichtsmuskulatur (Schmatzbewegungen) oder anderer Muskelgruppen, z.B. der Arme (Ballismus).

Da das Auftreten mancher extrapyramidalmotorischer Störungen, z. B. Störungen der Feinmotorik, oft gut mit dem Verschwinden produktiver psychotischer Symptomatik korreliert, versuchten eine Reihe von Klinikern, die therapeutisch wirksame Dosis eines Neuroleptikums mit Hilfe neurologischer Tests an diesen Störungen zu orientieren. Als ein Beispiel hierfür kann der Handschrifttest nach HAASE genannt werden (37).

1.2.4 HALOPERIDOL

Studien von P. JANSSEN und Mitarbeiter führten 1956 zur Synthese einer nichttrizyklischen Substanz, die neben ausgeprägten morphinähnlichen Eigenschaften auch eine chlorpromazinähnliche, neuroleptische Wirkung zeigte. Dieser Prototyp der Butyrophenone wurde durch verschiedene chemische Substitutionen weiterentwickelt zum heutigen Haloperidol (Haldol^R-Janssen^{*}).

* Handelsname der Janssen GmbH, Düsseldorf.

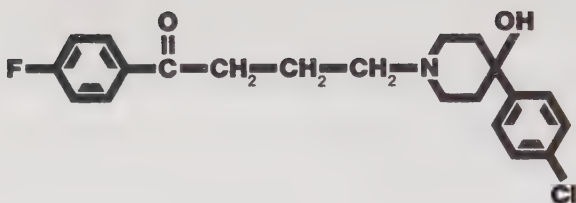


Abb. 1.: Strukturformel von Haloperidol (Haldol^R-Janssen)

Haloperidol gilt heute als ein Neuroleptikum mit sehr starker neuroleptischer Potenz (bis zu 50-fach verglichen mit Chlorpromazin (37)). Die Indikationsbreite reicht von akuten und chronischen schizophrenen und manischen Zuständen über psychomotorische Erregungszustände anderer Ursachen und Hyperkinesen bis hin zur cerebral-sklerotisch bedingten Unruhe. Auch als Antiemetikum bei zentralem Erbrechen kann Haloperidol therapeutisch eingesetzt werden. Ebenso bei Alkoholismus, Alkoholpsychosen, -delirien und -entzugssyndromen wie auch beim Entzug von anderen Rausch- und Suchtmitteln (38). Haloperidol wird nach oraler Gabe schnell und gut resorbiert, in der Leber metabolisiert und über Niere und Darm ausgeschieden (32). In Wirkungen und Nebenwirkungen scheint sich Haloperidol nicht grundsätzlich von anderen starken Neuroleptika zu unterscheiden.

1.3 DIE DOPAMINHYPOTHESE DER SCHIZOPHRENIE

1.3.1 DIE WIRKUNG VON NEUROLEPTIKA AUF DOPAMIN-REZEPTOREN

Das Wissen über die komplexen Wirkungen der Neuroleptika beruhte anfangs allein auf Tierversuchen und klinischen Beobachtungen und war nicht durch die Kenntnis spezifischer biochemischer Effekte auf den Organismus erklärbar. Auf der Suche nach einem gemeinsamen Wirkungsmechanismus stellten CARLSSON und LINDQVIST 1963 fest, daß sowohl Chlorpromazin als auch Haloperidol die Synthese und den Umsatz von Dopamin im Mäusegehirn spezifisch stimulieren (21). Als Ursache für diesen Effekt postulierten sie eine Blockade zentraler Dopamin-Rezeptoren, die kompensatorisch zu einer erhöhten Bildung und Freisetzung von Dopamin geführt habe. Diese zunächst hypothetischen Überlegungen konnten in den darauffolgenden Jahren in einer Reihe von biochemischen und physiologischen Untersuchungen (36,23,42,25) belegt werden und führten so zu der, auch heute noch wahrscheinlichsten und am meisten belegten Hypothese der Schizophrenie; der "Dopaminhypothese".

Zusammenfassend ausgedrückt besagt sie, daß das biochemische Korrelat schizophrener Symptomatik hauptsächlich in einer Überaktivität zentraler

dopaminerger Neuronensysteme besteht, sei es durch ein Überangebot an Dopamin oder durch eine erhöhte Empfindlichkeit zentraler Dopamin-Rezeptoren.

1.3.2. AMPHETAMIN-PSYCHOSE

Weiter gestützt wurde die Hypothese durch Erkenntnisse aus dem Bereich der experimentellen Psychosen. Ausgehend vom Wissen über die halluzinogene Wirkung des Mescalins und dessen chemische Verwandtschaft zu den Katecholaminen stellte sich die Frage, ob nicht durch exogene Zufuhr katecholamin-ähnlicher Substanzen eine symptomatische Psychose erzeugt werden könnte, die der Schizophrenie gleicht. Schon seit den dreißiger Jahren war der psychotogene Effekt des Amphetamins bekannt (91), dessen Wirkung maßgeblich auf eine Aktivierung des dopaminergen bzw. noradrenergen Systems beruht (75). CONNELL veröffentlichte 1958 einen umfangreichen Bericht über die Amphetaminpsychosen und wies erstmals auf ihre große Ähnlichkeit mit dem Erscheinungsbild schizophrener Psychosen hin (24). Seit KETY ein Jahr später die Amphetaminpsychose als für die Schizophrenieforschung geeignetste Modellpsychose bezeichnete (43), wird diese in der Pharmakologie dazu benutzt, potentielle Neuroleptika im Tierversuch auf ihre antagonistische Wirkung gegenüber Amphetamin und somit ihre antipsychoti-

sche Wirkung zu prüfen.

1.3.3 L-DOPA-PSYCHOSE

Ebenso zuträglich für die Glaubwürdigkeit der Dopaminhypothese waren in den siebziger Jahren Beobachtungen von Psychosen mit schizophrenieähnlicher Symptomatik, die unter der L-Dopa-Therapie beim Morbus Parkinson auftraten (13,34).

Auch die Erkenntnis, daß sowohl Amphetamin in niedrigen Dosen (41,6), als auch L-Dopa (6,69) bei Schizophrenen eine Verschlimmerung der Symptomatik bewirkt, lenkte die Aufmerksamkeit in der Grundlagenforschung der Schizophrenie auf das Dopaminsystem, obgleich zu berücksichtigen ist, daß auch andere Transmittersysteme durch diese Substanzen beeinflusst werden. Zusammenfassend kann jedoch gesagt werden, daß die entscheidenden Erkenntnisse, die zur Dopaminhypothese führten, aus jenem Bereich der Pharmakologie stammen, der die Wirkungsweise von antipsychotisch wirksamen Substanzen erforschte und dabei feststellte, daß alle bisher bekannten Neuroleptika eine Blockade zentraler Dopamin-Rezeptoren bewirken.

1.4 DOPAMIN-REZEPTOREN IM ZNS UND DEREN BLOCKADE DURCH NEUROLEPTIKA

Die funktionelle Läsion der verschiedenen, von einander abgrenzbaren, dopaminergen Neuronensysteme hat peripher unterschiedliche Auswirkungen, die teils messbar, teils klinisch beurteilbar sind. So führt z.B. die Blockierung nigro-striärer Bahnen zu dem häufig beobachteten Parkinson-Syndrom, das im Gegensatz zur Parkinson-Krankheit nicht durch einen absoluten sondern durch einen funktionellen Dopaminmangel erklärbar ist. Auch andere extrapyramidalmotorische Störungen unter neuroleptischer Therapie können darauf zurückgeführt werden. Den größten therapeutischen, d.h. antipsychotischen Effekt hat vermutlich die Blockade im mesolimbischen Dopaminsystem, was man aus der Tatsache schließen kann, daß Clozapin, trotz gutem antipsychotischem Effekt, beim therapeutischen Einsatz bei Schizophrenen, keine extrapyramidalen Nebenwirkungen zeigt (76) und eine relativ stärkere Dopamin-Rezeptorblockade im mesolimbischen, als im nigrostriären System bewirkt (1,2,9,85,87).

Als dritte wichtige Gruppe sind die Störungen im tubero-infundibulären Dopamin-System zu nennen, die mit Dysregulation der Hypophysenvorderlappen-Hormone einhergehen und somit zu einer Neubelebung der endokrinologischen Forschung auf dem Gebiet der Schizophrenie geführt haben. So unterliegt z.B. die Ausschüttung von Prolaktin (PRL) einer inhibitorischen dopaminergen Kontrolle über das tuberoinfun-

dibuläre System (40). Bei Blockierung desselben durch Neuroleptika resultiert eine Übersekretion von Prolaktin, die 1. durch einen Anstieg der Serum-Prolaktin-Konzentration objektivierbar ist (59) und 2. zu dem als Nebenwirkung bekannten Phänomen der Gynäkomastie und Galaktorrhoe führt.

Auch die Inkretion von Wachstumshormon (GH) wird über dopaminerge Neurone kontrolliert (40). Daneben sind Noradrenalin (50) und Serotonin (79) als Transmittersubstanzen ebenfalls an diesem Regulationssystem maßgeblich beteiligt. So führt die Applikation von L-Dopa, der, die Blut-Hirn-Schranke passierenden Vorstufe von Dopamin und Noradrenalin zu einem Anstieg des GH-Spiegels im Blut (18).

1.5 DIE APOMORPHININDUZIERT E WACHSTUMSHORMON- SEKRETION ALS MAß FÜR DIE EMPFINDLICHKEIT VON DOPAMIN-REZEPTOREN

Alle antipsychotisch wirksamen Neuroleptika blockieren Dopamin-Rezeptoren und die Substanzen, die am effektivsten blockieren, sind auch die antipsychotisch wirksamsten (72,26). Als Indikator für die Blockade dopaminerger Systeme kann neben dem Therapieerfolg und dem Auftreten extrapyramidalmotorischer Störungen auch der Anstieg des Prolaktinspiegels im Serum dienen. In einer Untersuchung von SACHAR (68) fand sich eine gute Korrelation zwi-

schen der antipsychotischen Potenz eines Neuroleptikums und dessen Stimulationseffekt auf die Prolaktinsekretion.

Am besten kann die Empfindlichkeit oder Unempfindlichkeit eines Rezeptors jedoch mit Hilfe pharmakologischer Stimulierung erfaßt werden. Als Meßgrößen können physiologische Parameter, Verhaltensänderungen oder biochemisch erfaß- bzw. meßbare Substanzen verwendet werden, deren Synthese und Sekretion über den zu beurteilenden Rezeptor beeinflußt wird. So kann als Maß für die Empfindlichkeit zentraler Dopaminrezeptoren die Höhe der apomorphinindizierten Wachstumshormonsekretion angesehen werden (49,17).

1.5.1 DAS MENSCHLICHE WACHSTUMSHORMON (HGH)

HGH ist ein Proteohormon, das aus einer linearen Kette von 190 Aminosäuren besteht, deren Sequenz bekannt ist (54). Es wird von den eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet (55) und von dort als Antwort auf eine Reihe von physiologischen und pharmakologischen Reizen in die Blutbahn freigesetzt (16).

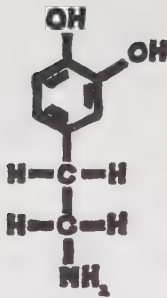
Der HGH-Serumspiegel steigt z.B. bei hypoglykämischen Zuständen, bzw. schon beim Absinken eines erhöhten Glucosespiegels nach einer kohlehydratreichen Mahlzeit (33), bei proteinreichen Mahlzeiten

(45), als Antwort auf die Infusion verschiedener Aminosäuren (45,64), bei körperlicher Belastung (70,39) und kurz nach dem Einschlafen (31,80). Letztlich ist HGH neben ACTH ein empfindlich reagierendes Stress-Hormon (90), wobei sowohl die Art der auslösenden Situation als auch die individuelle Bereitschaft, darauf mit Stress zu reagieren, für die HGH-Ausschüttung eine Rolle spielt (16).

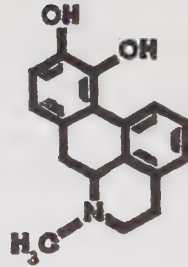
Reguliert wird der Plasmaspiegel von HGH durch ein übergeordnetes hypothalamisches Hormonsystem, bestehend aus mindestens zwei Komponenten, einem GH-Releasing-Hormon (GRH) und einem GH-Inhibiting-Hormon (GIH oder Somatostatin), das über Feed-back-Mechanismen gesteuert wird, aber auch übergeordneten, neurogenen, z.B. monaminergen Einflüssen unterliegt (57). Hieraus ergibt sich der Angriffspunkt für die pharmakologische Stimulierung der HGH-Sekretion.

1.5.2 APOMORPHIN

Das als Emetikum gebräuchliche und im freien Handel befindliche Apomorphin (Apomorphin. hydrochloricum, Woelm Pharma, Eschwege) gilt auch als Dopaminagonist (siehe Formel, Abb. 2) und kann wegen seiner Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, zur Stimulation zentraler Dopaminrezeptoren verwendet werden.



Dopamin



Apomorphin

Abb. 2: Strukturchemische Verwandtschaft von Dopamin und Apomorphin.

Apomorphin wirkt direkt und spezifisch auf Dopamin-rezeptoren, d.h. es hat keinen Einfluß auf noradrenerge (5,20,30,65) und serotonerge Systeme (78). Eine Stimulierung dopaminerger Rezeptoren durch Apomorphin in niedriger, subemetischer Dosierung führt in der Regel zu einem deutlichen HGH-Anstieg im Serum (49,17). Dieser Effekt ist nicht mit einem Cortisol-Anstieg verbunden, was besagt, daß es sich vermutlich nicht um eine unspezifische Stressreak-

tion handelt (15,52). Ebensovienig ist der HGH-Anstieg von einem, in manchen Fällen auftretenden Schwindelgefühl abhängig (17).

1.5.3 APOMORPHIN-INDUZIERTER HGH-AUSSCHÜTTUNG BEI SCHIZOPHRENIE

Bei Patienten mit unbehandelter akuter schizophrener Symptomatik kommt es, verglichen mit gesunden Probanden, nach Apomorphin zum Teil zu einem frühzeitigeren und signifikant höheren Anstieg des Wachstumshormonspiegels (63,66). Auch diese Befunde können im Einklang mit der Dopaminhypothese als Überempfindlichkeit von Dopaminrezeptoren interpretiert werden. Durch eine fünftägige Vorbehandlung mit Pimozid, einem Butyrophenonderivat wird die Apomorphin-induzierte HGH-Ausschüttung unterdrückt (51). Schon am dritten Tag einer Clozapinbehandlung ist sie weitgehend reduziert (62).

2. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

Ausgehend von der Dopaminhypothese der Schizophrenie sollten mit dieser Studie anhand der Apomorphin-induzierten Wachstumshormonausschüttung folgende Fragen beantwortet werden:

- 1) Läßt sich mit Hilfe der Apomorphin-induzierten HGH-Ausschüttung bei akuten, unbehandelten Schizophrenien eine Überempfindlichkeit dopaminerger Rezeptoren erkennen?
- 2) Verändert und wenn ja wie verändert sich die Empfindlichkeit zentraler Dopaminrezeptoren unter einer drei- bis sechswöchigen antipsychotischen Therapie mit Haloperidol?
- 3) Korrelieren diese Veränderungen mit anderen auf die Dopamin-Rezeptorblockade zurückgeführten Wirkungen wie den Veränderungen im psychopathologischen Befund oder im Serum-Prolaktinspiegel bzw. mit den eventuellen Störungen im extrapyramidalmotorischen System?
- 4) Sind diese Veränderungen der Empfindlichkeit zentraler Dopaminrezeptoren gemessen an der Apomorphin-induzierten Wachstumshormonausschüttung nach Absetzen des Haloperidols und weitgehender Elimination aus dem Organismus reversibel bzw. rückläufig oder ist die HGH-Antwort gar überschießend im Sinne einer Überempfindlichkeit dopaminerger Rezeptoren nach Wegfall der Blockade?

3. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

3.1 PATIENTEN

3.1.1 EINSCHLUSSKRITERIEN

Es sollten Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren mit akuten schizophrenen Syndromen jeder Art, wobei es sich um Erstmanifestationen oder Exazerbationen bei chronischer Erkrankung handeln konnte, in die Untersuchung aufgenommen werden. Vor Aufnahme sollte ein normales klinisch-chemisches Screening-Programm und eine EKG-Untersuchung durchgeführt worden sein.

Ein informiertes Einverständnis war ebenfalls Voraussetzung zur Aufnahme in die Untersuchung.

3.1.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN

Unter folgenden Bedingungen wurden die Patienten nicht in die Untersuchung aufgenommen:

- a) Schwere körperliche Erkrankung
- b) Sucht
- c) Demenz, Epilepsie, nicht medikamentös bedingtes Parkinson-Syndrom oder andere neurologische Erkrankungen
- d) Medikamentenallergie
- e) Gravidität

3.1.3 PATIENTENGUT

Es wurden insgesamt 17 Patienten (Tab. 1), zehn Männer und sieben Frauen, in die Untersuchung aufgenommen. Ihr Alter lag zwischen 20 und 56 Jahren mit einem Durchschnitt von $30,9 \pm 10,2$ Jahren. Neun Patienten (Nr. 2,4,5,10,11,12,14,15,17) litten an einer paranoiden Schizophrenie, bei einem Patienten (Nr. 7) mit einem paranoiden Syndrom war die Diagnose zwischen einer paranoiden Schizophrenie und einer Schizophrenia simplex nicht sicher zu stellen. Ein Patient (Nr. 8) hatte eine Schizophrenia simplex, zwei Patienten (Nr. 3,13) eine Hebephrenie, ein Patient (Nr. 16) eine katatone Schizophrenie, ein Patient (Nr. 1) eine akute schizophrene Episode und zwei Patienten (Nr. 6,9) eine schizoaffektive Psychose.

3.2. MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Die Patienten sollten wenigstens während der letzten vier Wochen vor Aufnahme in die Studie nicht mit antipsychotisch wirksamen Medikamenten behandelt worden sein. Die neuroleptische Therapie wurde ausschließlich mit Haloperidol (Haldol* -Janssen) durchgeführt, wobei die Patienten auf eine klinisch

* Handelsname

wirksame und möglichst konstant gehaltene Dosis eingestellt wurden. Bei Unruhe oder Schlafstörungen konnte den Patienten zusätzlich ein Tranquilizer (z.B. Valium*) in möglichst geringen Mengen, bzw. bei Bedarf gegeben werden.

Teilweise auftretende extrapyramidalmotorische Störungen wurden mit Biperiden (Akineton retard*, Knoll AG, Ludwigshafen) behandelt.

Nach Absetzen der Haloperidol-Therapie sollten die Patienten bis zum Tag der dritten Untersuchung (siehe 3.3) frei von jedweder antipsychotischen Medikation bleiben.

3.3 UNTERSUCHUNGSGANG

Es war angestrebt, jeden Patienten dreimal, d.h.

- 1) unvorbehandelt,
- 2) ca. drei bis vier Wochen nach Beginn einer drei- bis sechswöchigen klinisch wirksamen, neuroleptischen Therapie mit Haloperidol und
- 3) am fünften bis sechsten Tag nach Absetzen dieser Therapie einem HGH-Stimulationstest mit Apomorphin zu unterziehen.

Dies hat sich leider aus verschiedensten Gründen, z.B. Schwere oder Therapieresistenz des Krankheitsbildes, verweigertes Einverständnis usw., als nicht

* Handelsnamen

immer durchführbar erwiesen, sodaß manche Patienten nur ein- oder zweimal untersucht wurden (Tab. 1).

3.3.1 HGH-STIMULATIONSTEST MIT APOMORPHIN

(Apomorphin-Test)

Die Patienten waren angehalten, ab 22.00 Uhr des Vortages nüchtern zu bleiben sowie das Rauchen, ebenso das Lutschen von Bonbons und dergleichen unbedingt zu unterlassen. Sie sollten in der Nacht für ausreichend Schlaf sorgen und am Morgen Aufregung und körperliche Anstrengung möglichst vermeiden.

Der Apomorphin-Test selbst wurde in einem ruhigen, separaten Raum am liegenden Patienten, d.h. unter Grundumsatzbedingungen durchgeführt. Den Patienten wurde ein intravenöser Zugang (Medicut* 18 G, Fa. Argyle, Division of Sherwood Medical, St. Louis, USA.) am Unterarm gelegt. Unmittelbar darauf erfolgte zum Zeitpunkt -60 min die erste Abnahme von 6 - 10 ml Blut. Nach dieser und nach allen folgenden Blutabnahmen wurde die Kanüle mit 0,5 - 1 ml einer Heparin-Kochsalz-Lösung durchgespritzt und abgestöpselt. Weitere Blutabnahmen zur Basalwertbestimmung erfolgten zu den Zeitpunkten -30 und 0 min und von da ab alle 15 min bis zum Zeitpunkt + 120.

* Handelsname

Tab. 1: Patientengut

Nr.	Initi- alen	Alter (Jahre)	Geschl.	Diagnose ICD-Nr.	untersucht		
					unvorbeh.	unter Hald.	nach Abs.
1	J.G.	20	m	295.4		x	x
2	E.S.	56	w	295.3		x	x
3	M.T.	25	m	295.1	x		
4	B.C.	30	m	295.3	x		
5	M.H.	28	w	295.3	x	x	x
6	N.N.	26	w	295.7		x	x
7	Y.T.	31	m	295.0(295.3)	x		
8	R.H.	27	m	295.0	x	x	■
9	F.K.	37	w	295.7		x	
10	E.H.	23	m	295.3		x	
11	R.B.	20	m	295.3	x	x	x
12	C.S.	31	w	295.3		x	
13	R.H.	27	w	295.1		x	x
14	W.F.	28	m	295.3	x		
15	E.S.	45	w	295.3	x	x	
16	W.K.	22	m	295.2	x	x	x
17	H.S.	49	m	295.3	x	x	x
m = männl. w = weibl. ■ = Verstoß gg. Unters.- bedingungen				295.0 Schizophrenia simplex 295.1 hebephrene Form 295.2 katatone Form 295.3 paranoide Form 295.4 akute schizophrene Episode 295.7 schizoaffektive Psychose			

Zum Zeitpunkt 0 wurden sofort nach der Blutabnahme 0,5 mg Apomorphin (= 0,05 ml von 1 Ampulle Apomorphin. hydrochloricum 0,01 g* Woelm Pharma, Eschwege) mit Hilfe einer Insulinspritze und -kanüle (0,45 mm, Braun-Melsungen) am anderen Unterarm subcutan injiziert. Vor dem Legen des Medicut und vor jeder weiteren Blutabnahme wurden Blutdruck und Puls gemessen und protokolliert.

Aus allen gewonnenen Blutproben wurden die Blutglukosekonzentration und der HGH-Spiegel, zu den Zeitpunkten -30 und +60 zusätzlich der Prolaktinspiegel bestimmt (Abb. 3).

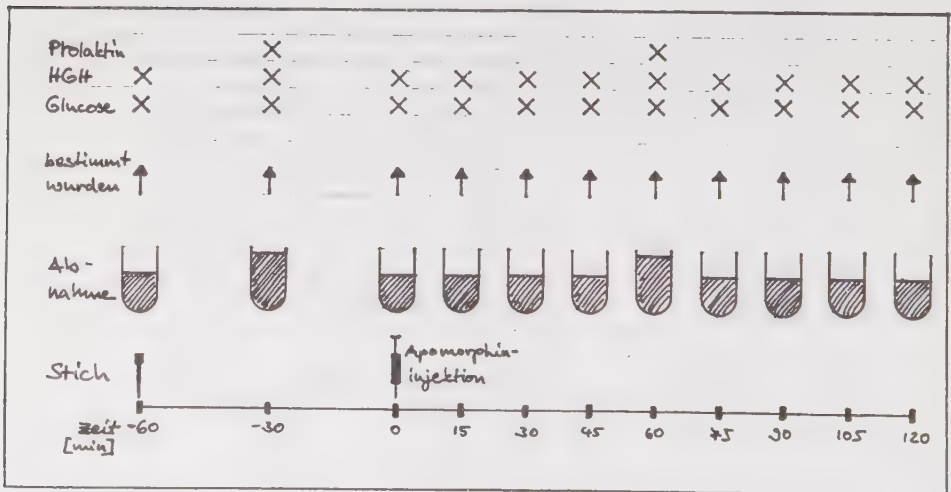


Abb. 3: Versuchsablauf des Apomorphin-Tests

* Handelsname

Der Grund für die Bestimmung der Blutglucose während des Test geht aus der unter 1.5.1 beschriebenen Beeinflussung des HGH-Spiegels durch hypoglycämische Zustände hervor. Auch sollte damit erfaßt werden, wenn sich Patienten nicht an das Nüchterngebot gehalten hatten, was für die Apomorphin-induzierte HGH-Ausschüttung von Bedeutung ist, da diese durch eine postprandiale Hyperglycämie abgeschwächt wird (29).

Zur quantitativen Beurteilung einer Apomorphin-induzierten HGH-Ausschüttung ist ferner nötig, daß die gemessenen HGH-Basiswerte, insbesondere der Wert zum Zeitpunkt 0, innerhalb des Normbereiches liegen, da andernfalls ein weiterer Anstieg der Serumkonzentration quantitativ nicht sicher beurteilbar ist, bzw. dieser Anstieg nicht mit Sicherheit auf der Apomorphininjektion beruht.

3.3.2 PSYCHOPATHOLOGISCHER BEFUND

Der psychopathologische Befund wurde jeweils am Tage des Apomorphin-Tests mit Hilfe des Markierungsbogens Psych. 3 des AMDP-Systems (8) erhoben. Ebenso wurde anamnestisch vom Untersucher der somatische Befund auf dem Bogen Psych. 4 des AMDP-Systems markiert.

Vom Patient selbst wurden jeweils während oder nach dem Apomorphin-Test die Befindlichkeits-Skala

(Bf-S) und die Beschwerden-Liste (B-L) nach von ZERSSEN (92,93) ausgefüllt.

3.3.3 NEUROLOGISCHER BEFUND

Der neurologische Befund wurde jeweils am Tage des Apomorphin-Tests oder am Vortage mittels eines Testbogens für extrapyramidale Begleitwirkungen bei Haloperidol erfaßt.

Beurteilt und, falls vorhanden mit "1-3" im Sinne von "leicht, mittel, stark" ausgeprägt, bewertet wurden folgende Symptome.

- 1) Vegetative Befunde: Schwindel, Agrypnie, Hyper-somnie, Mundtrockenheit, Sialorrhoe, Schwitzen, Dermographismus, Cephalgie.
- 2) Neurologische Befunde: Bizepssehnenreflex, Trizeps-SR, Patellar-SR, Achilles-SR, Babinski, Fußklonus, Patellarklonus, Glabellareflex, Orbicularis Oris-Reflex, Palmomental-Reflex.
- 3) Tremor: Haltungstremor, Ruhetremor, Intensions-tremor, vegetativer Tremor.
- 4) Akathisie.

Nicht vorhandene Symptome wurden mit "0" bewertet, zudem wurden die Patienten noch anhand der "Webster-Rating-Scale" und der "Simpson-Rating-Scale" (74) beurteilt und jeweils entsprechend den Vorschriften bewertet.

3.4 METHODEN

3.4.1 VERARBEITUNG DER BLUTPROBEN

Unmittelbar nach der Blutentnahme wurde 100 μ l Blut für die Bestimmung der Glucosekonzentration abgeteilt. Das restliche Blut wurde bei einer Temperatur von -3°C 15 Minuten zentrifugiert, das überständige Plasma abgezogen und bis zur Bestimmung der HGH- und Prolaktinkonzentrationen, in der Regel für ca. ein bis zwei Monate bei -40°C tiefgefroren.

3.4.2 BESTIMMUNG DER HGH-KONZENTRATION

Die Bestimmung der Plasma-HGH-Konzentration erfolgte nach der 1960 von YALOW und BERSON, damals für die Bestimmung von Insulin entwickelten Radioimmunmethode (89). Sie eignet sich zur quantitativen Analyse geringster Mengen von Peptidhormonen. Ihr Prinzip beruht auf der Tatsache, daß ein Antikörper gegen humanes Wachstumshormon in gleicher Weise mit einem normalen Molekül, als auch mit einem radioaktiv markierten reagiert, d.h. beide Moleküle gleiche antigene Eigenschaften besitzen.

Wird einer Lösung mit unbekannter HGH-Konzentration eine bestimmte Menge radioaktiv markiertes HGH zugesetzt und dieses Gemisch im Überschuß mit Antikörpern inkubiert, bestimmt die Menge an nativem

HGH die Radioaktivität der Antigen-Antikörper-Komplexe. War die Konzentration in der Ausgangslösung gering, ist die Aktivität der Komplexe sehr hoch, weil überwiegend radioaktives GH gebunden worden ist. Umgekehrt wird die Radioaktivität der Antigen-Antikörper-Komplexe gering sein, wenn die GH-Konzentration der Ausgangslösung hoch war, da überwiegend nicht markiertes Wachstumshormon gebunden wurde. Zur Bestimmung der Ausgangskonzentration bedient man sich einer Eichkurve aus fünf verschiedenen Verdünnungen einer Standardlösung.

Alle Reagentien zur Bestimmung der HGH-Konzentration stammten von der Firma International Cis, St. Quentin Yvelines Cedex, Frankreich. Die vom Hersteller für diese Methode angegebenen Normalwerte für Erwachsene liegen zwischen 0 und 65 ng/ml, bei Frauen auch etwas höher.

3.4.3 BESTIMMUNG DER PROLAKTIN-KONZENTRATION

Das Prinzip der Prolaktin-Bestimmung beruht ebenso auf der Radioimmunmethode nach YALOW und BERSON wie unter 3.4.3 beschrieben.

Alle Reagentien zur PRL-Bestimmung stammten ebenfalls von der Firma International Cis, Frankreich. Vom Hersteller waren die Normalwerte wie folgt angegeben:

Männer $5,5 \pm 1,9$ ng/ml

Frauen $10,2 \pm 5,6$ ng/ml

Frauen (postmenop.) $5,6 \pm 2,2$ ng/ml

3.4.4 BESTIMMUNG DER BLUTGLUCOSEKONZENTRATION

Die nach der Abnahme abgeteilten 100 ml Blut wurden mit 1 ml Uranylacetat vermischt. Die quantitative Messung wurde mit der GOD-Perid-Methode nach WERNER (86) durchgeführt. Alle Reagentien für die Glucosebestimmung stammten von der Firma Boehringer, Mannheim. Die gemessenen Werte sollten sich möglichst konstant in dem für Nüchternblutzucker bekannten Normalbereich halten. Dies wäre für Kapillarblut 70- 110 mg/100ml, wobei zu berücksichtigen ist, daß venöse Werte um 5 - 30 mg/100ml tiefer liegen.

3.4.5 AUSWERTUNG DES PSYCHOPATHOLOGISCHEN BEFUNDES

Die auf den Markierungsbögen Psych. 3 und Psych. 4 des AMDP-Systems erfaßten Merkmale wurden entsprechend ihrer Ausprägung gewichtet:

"leicht ausgeprägt" = 1

"mittel ausgeprägt" = 2

"schwer ausgeprägt" = 3

"Nicht beurteilbare", nicht vorhandene und "fraglich vorhandene" Merkmale wurden mit "0" bewertet. "Fraglich vorhanden" sollte bei der Befunderhebung

möglichst vermieden werden.

Die Zahlen pro Merkmal wurden addiert und ergaben als Gesamtscore einen Überblick über die Gesamtsymptomatik des Patienten.

Um eine größtmögliche Differenziertheit der Aussage zu erreichen, wurde der psychopathologische Befund, markiert auf dem Bogen Psych. 3, nach Syndromen aufgeschlüsselt.

Basierend auf Arbeiten von BAUMANN (10,11) und MOMBUR (61) sowie auf einer Aufstellung von ANGST (7) wurden für das jeweilige Syndrom entsprechende, charakteristische Merkmale zusammengefaßt (Tab. 2 im Anhang).

Die Addition der Zahlen pro Merkmal des jeweiligen Syndroms ergibt als Syndromscore ein Maß für die Schwere des Krankheitsbildes und die Möglichkeit einer gezielten Verlaufsbeobachtung.

Zur Objektivierung und Quantifizierung des subjektiven Befindens des Patienten diente die Befindlichkeitsskala nach v. ZERSEN, die folgendermaßen charakterisiert ist:

Die Bf-S besteht aus 28 Gegensatzpaaren von Eigenschaftswörtern. Die Patienten sollten für jedes Gegensatzpaar die Eigenschaft ankreuzen, die "ihrem augenblicklichen Zustand eher entspricht". War den Patienten eine Entscheidung nicht möglich, dann sollte die Rubrik "weder noch" markiert werden. Für die Auswertung verteilen sich die Punktwerte

der einzelnen Antworten wie folgt:

- Kreuz hinter einem Eigenschaftswort,
das den positiven Pol des Begriffs-
paares bildet = 0 Punkt
- Kreuz in der Rubrik weder noch = 1 Punkt
- Kreuz hinter einem Eigenschaftswort,
das den negativen Pol eines Begriffs-
paares bildet = 2 Punkte

Die Summe der Punkte aus der Bewertung aller 28 Eigenschaftswortpaare ergibt als "Bf-S-Wert" ein Maß für das subjektive Befinden des Patienten.

Das Ausmaß subjektiver Beeinträchtigung durch körperliche und Allgemeinbeschwerden wurde durch die Beschwerdenliste nach v. ZERSSEN erfaßt. Die Beschwerdenliste, die ein besonders breites Spektrum gesundheitlicher Störungen erfaßt, lag den Patienten in den Formen B-L und B-L' mit jeweils 24 Items, sowie dem Ergänzungsbogen B-L⁰ mit 17 Items vor. Zur Beurteilung waren die folgenden Antwortmöglichkeiten vorgegeben und wurden wie folgt gewichtet:

- "gar nicht" = 0
- "kaum" = 1
- "mäßig" = 2
- "stark" = 3

Die Summe der Punkte aus allen 65 Items ergab als B-L-Wert ein Maß für die subjektive Beeinträchtigung durch körperliche oder Allgemeinbeschwerden

des Patienten.

3.5. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Für die statistische Auswertung aller numerischen Ergebnisse wurden jeweils der Mittelwert ($\bar{x}$), die Standardabweichung (s) sowie die Standardabweichung des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) errechnet.

Zur Untersuchung einer Variablen an zwei Gruppen von Patienten, die sich durch eine Bedingung unterschieden (z.B. vor und unter Behandlung), wurde der Test nach WILCOXON angewendet. Wurde eine Variable bei den selben Patienten unter zwei Bedingungen gemessen, kam der t-Test für gepaarte Stichproben (gepaarter t-Test) zur Anwendung.

Die Prüfung einer Korrelation zweier Variablen erfolgte mit Hilfe des Spearmann'schen Rang-Korrelationskoeffizienten.

4. ERGEBNISSE

4.1 UNVORBEHANDELT UNTERSUCHTE PATIENTEN

Wie aus Tab. 1 ersichtlich ist, wurden insgesamt 10 Patienten unvorbehandelt einem Apomorphintest unterzogen. Die Geschlechtsverteilung männlich zu

weiblich in dieser Gruppe betrug $8 : 2$, das Durchschnittsalter $30,5 \pm 9,4$ Jahre. Unter den Krankheitsbildern in dieser Gruppe war einmal eine Schizophrenia simplex anzutreffen, einmal eine Hebephrenie, einmal die katatone, sechsmal die paranoide Form und bei einem Patienten war die Differentialdiagnose zwischen einer Schizophrenia simplex und der paranoiden Form nicht sicher zu stellen.

4.1.1. APOMORPHIN-INDUZIERTES WACHSTUMSHORMON-AUSSCHÜTTUNG

Bei neun der zehn Patienten konnte der Test weitgehend problemlos durchgeführt werden, bei dem Patient Nr. 4 (paranoide Schizophrenie) mußte er jedoch bei $t = 75$ min abgebrochen werden, da der Patient zu agitiert war und dadurch der Versuch nicht ordnungsgemäß in Grundumsatzbedingungen ablief. Dieser Patient kann demzufolge bezüglich der Wachstumshormonausschüttung nicht gewertet werden.

Die bei den restlichen neun Patienten gemessenen HGH-Spiegel sind aus Tab. 3 ersichtlich. Das Verhalten der HGH-Spiegel während des Tests ist im Einzelnen in Abb. 4 und als Mittelwertkurve in Abb. 5 aufgetragen.

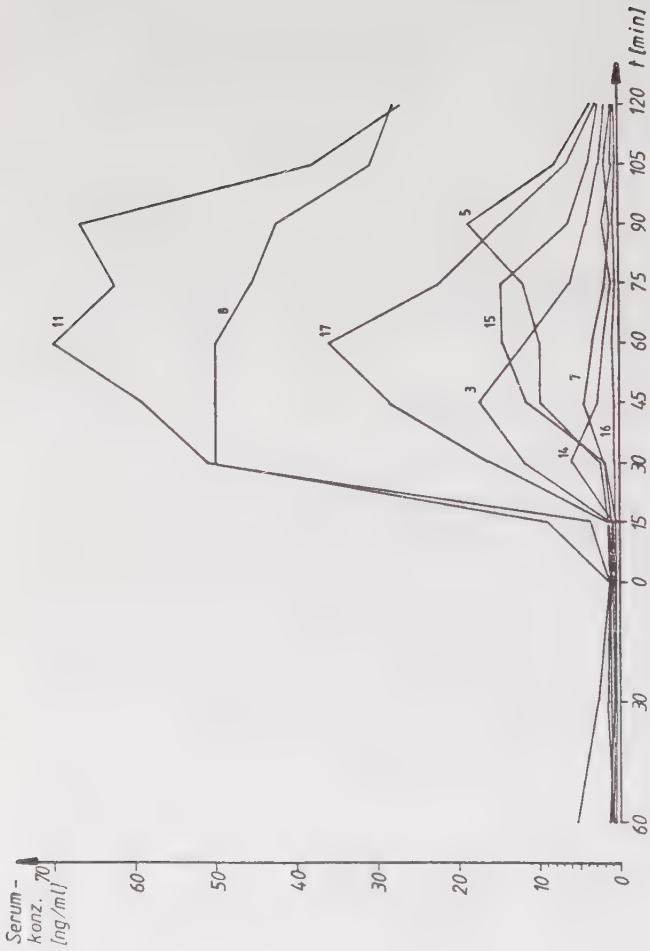


Abb. 4: HGH- Spiegel von n = 9 Patienten vor Behandlung

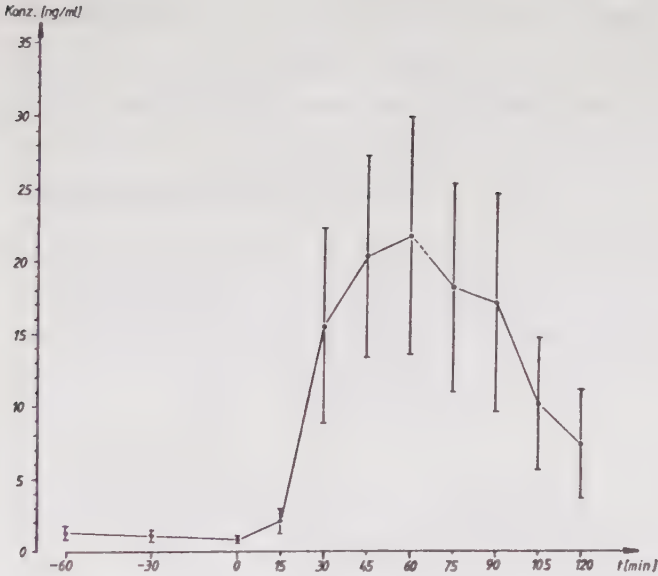


Abb. 5: HGH- Spiegel (Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte) von n = 9 Patienten vor Behandlung

Tab. 3: Verhalten des HGH-Spiegels während der Apomorphin- Tests an n = 9 unvorbehandelten Patienten, Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichung (s) und Standardabweichung des Mittelwertes ($s\bar{x}$):

Zeit Pat. Nr.	-60	-30	0	15	30	45	60	75	90	105	120
3	0,72	1,05	1,05	1,38	11,91	17,25	11,76	5,97	3,99	2,37	1,53
5	5,19	2,67	1,29	1,47	1,26	9,57	9,21	11,73	18,33	7,74	3,84
7	1,05	0,84	0,72	0,75	1,71	4,08	3,09	1,59	1,08	1,74	0,81
8	1,44	0,81	1,35	8,85	50,00	50,00	50,00	45,40	42,40	30,50	27,60
11	0,78	1,23	0,87	3,57	50,82	58,80	70,00	62,37	66,57	37,62	26,88
14	1,23	0,99	0,51	0,66	5,88	2,73	1,89	0,78	1,08	0,63	0,51
15	0,36	0,93	0,66	0,54	1,53	11,25	14,16	14,37	6,10	3,51	2,13
16	0,60	0,30	0,36	0,54	0,51	0,81	0,30	0,51	0,30	0,96	0,45
17	0,96	1,35	1,02	1,14	15,96	28,38	35,95	22,17	14,49	6,39	2,49
$\bar{x}$	1,37	1,13	0,87	2,10	15,61	10,40	21,82	18,32	17,15	10,16	7,36
s	1,47	0,65	0,34	2,70	20,41	21,11	24,61	21,81	22,87	13,87	11,32
$s\bar{x}$	0,49	0,22	0,11	0,90	6,80	7,04	8,20	7,27	7,62	4,62	3,77

Eine andere Art der Darstellung ergibt sich aus der Betrachtung des Anstiegs der HGH-Serumkonzentration während des Tests durch Berechnung des Δ HGH-Wertes, d.h. der Differenz aus dem jeweils höchsten Serumspegel und dem Wert bei $t = 0$.

Die jeweiligen HGH-Werte mit der dazugehörigen Patienten-Nr. sind in Tab. 4 aufgeführt und in Abb. 6 dargestellt. Der aus den Δ HGH-Werten errechnete Mittelwert, sowie die Standardabweichung des Mittelwertes sind ebenfalls aus Tab. 4 ersichtlich.

Tab. 4: Maximaler Anstieg des HGH- Spiegels (Δ HGH) nach Apomorphin bei $n = 9$ unvorbehandelten Patienten

	HGH (ng/ml Serum)		
	t = 0	max.	Δ HGH
3	1,05	17,25	16,20
5	1,29	18,35	17,04
7	0,72	4,08	3,36
8	1,35	50,00	48,65
11	0,87	70,00	69,13
14	0,51	5,88	5,37
15	0,66	14,37	13,71
16	0,36	0,96	0,60
17	1,02	35,95	34,93
$\bar{x}$			23,22
s			23,16
s $\bar{x}$			7,72

4.1.2 SERUMPROLAKTINSPIEGEL (PRL-Spiegel)

Die bei den zehn unvorbehandelten Patienten während des Test gemessenen Serumprolaktinspiegel und deren Veränderung als $\Delta \text{PRL} (= \text{PRL}_{+60} - \text{PRL}_{-30})$ bezeichnet gehen aus Tab. 5 hervor.

Tab. 5: PRL- Spiegel und deren Veränderung (ΔPRL) durch Apomorphin bei n = 10 Patienten vor Behandlung

	PRL (ng/ml Serum)		ΔPRL
	-30	+60	
3	2.13	0.97	- 1.22
4	2.06	1.65	- 0.41
5	6.50	9.20	2.70
7	3.36	1.62	- 1.74
8	2.30	1.36	- 0.94
11	2.94	1.30	- 1.64
14	0.94	0.84	- 0.10
15	0.84	1.08	- 0.24
16	3.00	1.70	- 1.30
17	2.82	1.12	- 0.70
$\bar{x}$	2.70	2.01	- 0.51
$s\bar{x}$	0.50	0.80	0.41

Die gemessenen PRL-Spiegel liegen im Mittel unter dem unter 3.4.3 angegebenen Normalbereich, die Abnahme der PRL-Konzentration nach der Applikation von Apomorphin ist nicht signifikant, wobei sich

die Werte an der unteren Grenze des vom Hersteller der Testmethode angegebenen Empfindlichkeitsbereiches befinden. Korrelationen zwischen der Serum-Prolaktinkonzentration bzw. deren Abnahme und dem Anstieg der Δ HGH-Konzentration konnten nicht gefunden werden.

4.1.3 ERGEBNISSE DER PSYCHOPATHOLOGISCHEN UNTERSUCHUNG

Die psychopathologischen Merkmale der neun Patienten, deren HGH-Stimulationstest verwertbar war, wurden wie unter 3.4.5 beschrieben ausgewertet (Tab. 6) und ergaben zusammenfassend folgendes Ergebnis.

Die höchsten Werte wurden bei allen Patienten in der Beurteilung des paranoid-halluzinatorischen Syndroms erzielt, gefolgt vom Residual-Defekt-Syndrom. Bei den anderen psychopathologischen Syndromen waren die jeweiligen Ausprägungen sehr unterschiedlich. Es konnte bei keinem der Syndrom-Scores, ebensowenig beim psychopathologischen Gesamtscore eine Korrelation zu dem gemessenen Δ HGH gefunden werden. Auch die Erhebung des "subjektiven Befindens" mit Hilfe der Befindlichkeitsskalen nach v. ZERSEN, die nicht bei allen Patienten durchgeführt werden konnte, ergab stark unterschiedliche

Punktzahlen, bei vier (Nr. 8,11,14 und 17) von den sieben hiermit untersuchten Patienten sprachen die erhaltenen Werte jedoch eindeutig für ein subjektiv schlechtes Befinden. Unterschiede zwischen den vier und dem Rest der unvorbehandelten Patienten in anderen Befunden z.B. in der Psychopathologie konnten nicht nachgewiesen werden, bzw. waren nicht augenscheinlich.

4.1.4 NEUROLOGISCHE BEFUNDE

Tab. 7: Neurologischer Befund bei n = 9 unbehandelten Patienten

Pat.Nr.	Veget. Bef.	Neurol. Bef.	Webster R.-s.	Simpson R.-s.	Tremor	Akathisie
3	0	5	0	0	0	0
5	4	4	5	2	0	0
7	7	5	1	1	1	0
8	2	7	0	0	0	0
11	0	4	0	0	0	0
14	2	4	1	1	1	0
15	2	4	-	0	0	0
16	0	4	0	0	0	0
17	2	4	0	0	0	0
$\bar{x}$	2,1	4,6	0,9	0,4	0,2	0
s	2,3	1,0	1,7	0,7	0,4	0
$\sigma\bar{x}$	0,8	0,3	0,6	0,2	0,1	0
n	9	9	8	9	9	9

Die Ergebnisse der wie unter 3.3.3 beschriebenen Auswertung der neurologischen Untersuchungen an den neun unvorbehandelten Patienten sind in Tab. 7 aufgelistet und ihre Mittelwerte, Standardabweichungen bzw. Standardabweichungen vom Mittelwert errechnet. Wie diese Zahlenwerte zeigen, wurde in dieser Patientengruppe kein auffälliger neurologischer Befund erhoben.

4.1.5 PHYSIOLOGISCHE PARAMETER

Blut und Puls blieben bei allen Patienten während des Stimulationstestes relativ konstant. Ebenso die Blutglucose-Konzentration, sodaß kein Anhalt dafür besteht, daß die gemessenen Steigerungen der HGH-Ausschüttung bei einem der Patienten auf eine allgemeine Streßsituation oder einen hypoglycämischen Zustand zurückzuführen wäre.

4.2. PATIENTEN, DIE UNTER EINER 3-4 WÜCHIGEN, NEUROLEPTISCHEN BEHANDLUNG UNTERSUCHT WURDEN

Es wurden insgesamt 13 Patienten untersucht, die unter einer klinisch wirksamen Behandlung mit Haloperidol standen. Die Dauer der Behandlung betrug am Untersuchungstag im Mittel $25 \pm 6,7$ Tage, die verabreichten Tagesdosen schwankten individuell zwischen 12 und 60 mg (Mittelwert $29,5 \pm 14,5$ mg), die aktuelle Dosis am Tag vor der Untersuchung zwischen 5 und 60 mg (Mittelwert $25,7 \pm 16,3$ mg).

Die durch die Behandlung aufgetretenen extrapyramidal-motorischen Störungen (siehe 1.2.3) wurden mit Biperiden behandelt, wobei die notwendige Gesamtmenge bei den einzelnen Patienten von 0 bis 328 mg und die über die Dauer der jeweiligen Behandlung gemittelte Tagesdosis von 0 bis 11,4 mg (Mittelwert $4,0 \pm 3,6$ mg) reichte.

Die Geschlechtsverteilung ♂ : ♀ in dieser Gruppe betrug 6 : 7, das Durchschnittsalter $31,6 \pm 11,7$ Jahre.

Unter den Diagnosen dieser Gruppe war einmal die Schizophrenia simplex vertreten, einmal die Hebephrenie, einmal die katatone Form, siebenmal die paranoide Form der Schizophrenie, einmal die akute schizophrene Episode und zweimal eine schizoaffektive Psychose.

Von diesen 13 Patienten waren bereits sechs (Nr. 5, 8, 11, 15, 16, 17) vor Behandlung untersucht worden.

4.2.1 APOMORPHIN-INDUZIERTE HGH-AUSSCHÜTTUNG

Tab. 8: Verhalten des HGH- Spiegels während der Apomorphin-Tests an n = 11 behandelten Patienten, Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichung (s) und Standardabweichung des Mittelwertes ($s\bar{x}$)

Zeit Pat.Nr.	-60	-30	0	15	30	45	60	75	90	105	120
1	5,34	1,63	0,93	0,90	1,56	1,80	1,32	1,08	0,87	0,96	0,66
2	0,84	0,75	0,81	0,72	1,05	1,47	1,05	0,78	1,11	0,93	0,87
5	0,72	2,37	0,90	0,36	0,60	0,87	0,72	1,41	0,57	0,78	0,63
6	0,57	2,22	0,93	0,81	0,78	0,51	0,51	0,96	2,02	0,78	0,75
8	3,99	8,40	5,76	1,65	1,92	1,56	1,02	0,93	0,93	0,72	0,66
10	3,30	2,76	3,42	6,87	6,96	7,50	6,36	4,40	3,24	1,71	1,41
11	0,78	1,89	1,17	0,78	1,20	1,05	10,55	28,95	32,75	29,35	15,90
12	1,08	1,74	4,71	2,64	1,86	1,20	1,14	1,14	1,02	1,32	0,98
13	1,70	3,27	2,52	2,04	1,05	0,93	0,78	0,90	0,81	0,90	0,93
15	1,26	0	2,28	0,96	1,59	0,78	0,75	1,11	1,20	0,99	0,90
17	0,87	0,60	1,26	0,64	0,75	0,48	0,81	0,69	0,66	0	0
$\bar{x}$	2,78	2,56	2,24	1,67	1,76	1,65	2,27	3,85	4,01	3,84	2,37
s	3,38	2,21	1,71	1,86	1,78	1,98	3,20	8,39	9,56	8,79	4,76
$s\bar{x}$	1,02	0,70	0,52	0,56	0,54	0,60	0,97	2,53	2,88	2,84	1,51

Bei zwei Patienten (Nr. 9, 16) ist der HGH-Stimulationstest nicht verwertbar, da diese Patienten bereits vor Apomorphininjektion erhöhte HGH-Spiegel aufwiesen und so die Versuchsbedingungen (siehe

3.3.1) nicht hinreichend erfüllt waren.

Die HGH-Serumkonzentrationen der restlichen 11 Patienten zum jeweiligen Abnahmezeitpunkt während des Tests sind in Tab. 8 aufgeführt, ebenso die jeweilig errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardabweichungen der Mittelwerte.

Das Verhalten der HGH-Serumkonzentrationen ist im Einzelnen in Abb. 6 und als Mittelwertkurve in Abb. 7 aufgetragen.

Auch hier wurde wieder wie unter 4.1.1 Δ HGH-Werte und deren Mittelwerte berechnet und in Tab. 9 aufgeführt.

Tab. 9: Maximaler Anstieg des HGH- Spiegels (Δ HGH) nach Apomorphin bei n = 11 behandelten Patienten

	HGH (ng/ml Serum)		
	t = 0	max.	Δ HGH
1	0,93	1,80	0,87
2	0,81	1,47	0,66
5	0,90	1,41	0,51
6	0,93	1,02	0,09
8	5,76	1,92	-3,84
10	3,42	7,50	4,08
11	1,17	32,75	31,58
12	4,71	2,64	-2,07
13	2,52	2,04	-0,48
15	2,28	1,59	-0,69
17	1,26	0,81	-0,45
$\bar{x}$			2,75
s			9,75
s $\bar{x}$			2,94



Abb. 6: HGH- Spiegel von $n = 11$ (10) Patienten unter Behandlung

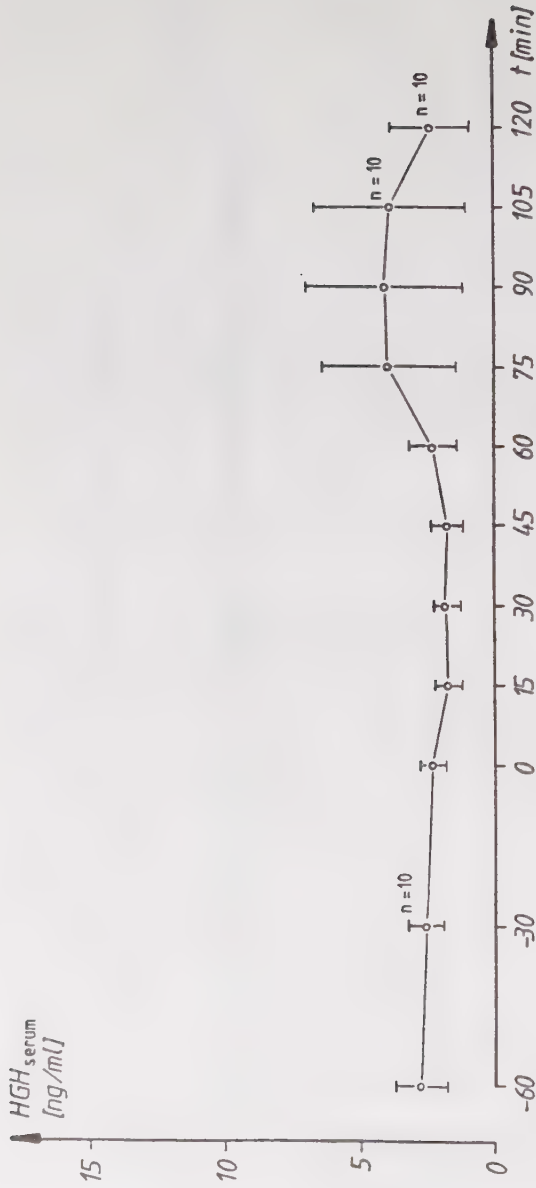


Abb. 7: HGH- Spiegel (Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte) von $n = 11$ (10) Patienten unter Behandlung

Es ergibt sich hieraus im Mittel kein signifikanter Anstieg der Serum-HGH-Konzentrationen unter neuroleptischer Therapie. Auffällig ist jedoch bei dem Patient Nr. 11 eine starke HGH-Ausschüttung, die nach 45 Minuten beginnt und ihr Maximum nach 90 Minuten erreicht. Dieser Patient hatte schon unvorbehandelt den höchsten HGH-Wert und war jetzt mit der in der Gruppe höchsten aktuellen Neuroleptika-Tagesdosis (60 mg Haloperidol) behandelt. Er stand seit 31 Tagen unter neuroleptischer Therapie, die mittlere Tagesdosis betrug 48,4 mg und war damit ca. doppelt so hoch wie der Mittelwert der durchschnittlichen Tagesdosis in der Gruppe.

Bezüglich der Diagnose (ICD Nr. 295.3), der anderen persönlichen Daten und der anderen Befunde zeigte er ansonsten keine Auffälligkeiten.

Ein anderer Patient (Nr. 10) reagierte mit einem leichten Anstieg der HGH-Konzentration, auch er hatte während seiner 20-tägigen Behandlung die relativ hohe mittlere Tagesdosis von 44,0 mg erhalten und stand zum Zeitpunkt der Untersuchung unter einer aktuellen Dosis von 40 mg/Tag. Der Vergleich mit anderen Daten und Befunden dieses Patienten ergab jedoch ebenso keine Besonderheiten.

Einzig erwähnenswert könnte die Beobachtung sein, daß beide obengenannten Patienten fast als einzige unter Behandlung eine mittelschwere Akathisie entwickelten, und daß bei ihnen andererseits Symptome

der Frühdyskinesie und des Parkinsonoids weitgehend fehlten.

Die übrigen neun Patienten der Gruppe verhielten sich einheitlich in Form einer Nichtstimulierbarkeit der Wachstumshormonausschüttung.

4.2.3 SERUMPROLAKTINSPIEGEL UNTER BEHANDLUNG

Die bei den 13, behandelt-untersuchten Patienten gemessenen PRL-Spiegel im Serum und deren Veränderung ΔPRL ($=\text{PRL}_{+60} - \text{PRL}_{-30}$) während des Tests gehen aus Tab. 10 hervor.

Tab. 10: Veränderung der PRL- Spiegel (ΔPRL) nach Apomorphin bei $n = 13$ Patienten unter Behandlung

PRL- Spiegel (ng/ml Serum)			
	-30 min	+60 min	ΔPRL
1	15,32	11,40	-3,92
2	86,26	79,48	-6,78
5	73,60	71,20	-2,40
6	16,00	10,40	-5,60
8	16,78	10,28	-6,50
9	141,62	118,82	-22,80
10	32,50	26,54	-5,96
11	32,34	36,36	+4,02
12	64,44	66,64	+2,20
13	41,32	42,08	+0,76
15	2,96	2,14	-0,82
16	31,88	30,36	-1,52
17	14,30	13,40	-0,90
x	43,79	39,95	3,86
sx	10,73	34,32	1,84

Die gemessenen PRL-Basiswerte ($t = -30$) sind hochsignifikant ($p \leq 0,005$) höher als die der unvorbehandelten Patienten, wobei der Mittelwert um ca. das Fünfzehnfache angestiegen ist. Die Abnahme des PRL-Spiegels nach Apomorphin, die durchschnittlich 12,8% beträgt ist ebenfalls signifikant ($p \leq 0,005$), korreliert jedoch nicht mit der Veränderung im HGH-Spiegel.

Nur einer der Patienten (Nr. 15) zeigte keinen erhöhten Prolaktinspiegel, andere Daten und Befunde dieses Patienten waren weitgehend unauffällig, insbesondere bestand aufgrund der anderen Zahlen wie Δ HGH und Psychopathologie nicht der Verdacht einer fehlenden Medikation.

4.2.3 ERGEBNISSE DER PSYCHOPATHOLOGIE

In Tabelle 11 ist der psychische und somatische Befund sowie das subjektive Befinden am Tag der Untersuchung der 13 (bzw. 12) mit Haloperidol behandelten Patienten in Zahlen ausgedrückt aufgelistet. Die errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardabweichungen der Mittelwerte sind ebenfalls aus Tab. 11 zu ersehen. Auch hier wurden wie in der Gruppe der unbehandelten Patienten im Mittel die höchsten Werte bei der Beurteilung des Paranoid-halluzinatorischen-Syndroms erzielt.

An zweiter Stelle rangierte auch hier das Residual-Defekt-Syndrom, die anderen Syndrome waren im wesentlichen nicht ausgeprägt, lediglich zwei Patienten (Nr. 5, 17) hatten hohe Scores im Halluzinativ-desintegrativen-Syndrom, allerdings auch die höchsten Scores in der Gesamtwertung und im Paranoid-halluzinatorischen-Syndrom und Patient Nr. 5 den höchsten Wert im Residual-Defekt-Syndrom. Im Vergleich mit anderen Daten und Befunden dieser Patienten zeigte sich sonst keine Auffälligkeit.

Sowohl die psychopathologische Gesamtsymptomatik ($p \leq 0,05$) als auch die Paranoid-halluzinatorischen Symptome ($p \leq 0,025$) waren signifikant schwächer ausgeprägt als in der unbehandelten Vergleichsgruppe. In der subjektiven Befindlichkeit ist kein signifikanter Unterschied zu dieser Vergleichsgruppe feststellbar, auch nicht im somatischen Befund, dessen Zahlenwert jedoch im Mittel etwas höher liegt als in der Untersuchungsgruppe.

4.2.4 NEUROLOGISCHE BEFUNDE

Die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung der 13 (bzw. 12) unter Behandlung stehenden Patienten sind in Zahlen ausgedrückt in Tab. 12 aufgeführt.

Tab. 12: Neurologischer Befund bei n = 13 (12) behandelten Patienten

Pat.Nr.	Vegetat. Befunde	Neurol. Bef.	Webster R.-s	Simpson R.-s	Tremor	Akathisie
1	2	4	3	3	2	2
2	2	4	0	0	2	0
5	5	9	5	4	1	0
6	0	4	0	1	0	0
8	1	4	2	1	0	0
9	2	4	1	2	0	0
10	2	4	0	0	0	2
11	0	4	1	0	0	2
12	3	4	7	11	1	0
13	0	5	3	2	0	0
15	1	4	-	2	1	0
16	0	4	1	0	0	0
17	1	4	7	6	0	0
$\bar{x}$	1,5	4,5	2,5	2,5	0,5	0,5
s	1,5	1,4	2,6	3,1	0,8	0,9
s $\bar{x}$	0,4	0,4	0,7	0,9	0,2	0,2
n	13	13	12	13	13	13

Sowohl die SIMPSON- als auch die WEBSTER- Skalen zeigten in dieser Gruppe signifikant ($p \leq 0,05$) höhere Werte als in der unbehandelten Vergleichsgruppe, während die anderen neurologischen Befunde zwischen diesen beiden Gruppen statistisch nicht differierten. Augenscheinlich zeigten jedoch drei von 13 Patienten unter Haldol eine mittelgradige Akathisie (siehe auch 4.2.1), die bei keinem der unvorbehandelten Patienten beobachtet wurde.

4.2.5 PHYSIOLOGISCHE PARAMETER

Blutdruck und Puls blieben auch hier bei allen Pa-

tienten während des Tests relativ konstant. Auch der Blutzuckerspiegel hielt sich bei allen Patienten konstant, insbesondere wurden keine hypo- oder hyperglycämischen Werte gemessen.

4.3 PATIENTEN, DIE NACH EINER NEUROLEPTISCHEN BEHANDLUNG UNTERSUCHT WURDEN

Von den 13 Patienten, die sich unter neuroleptischer Behandlung mit Haloperidol einem Apomorphintest unterzogen hatten, wurden neun Patienten (Nr. 1,2,5,6,8,11,13,16,17) am fünften oder sechsten Tag nach Absetzen des Haloperidols erneut untersucht.

Einer (Nr. 8) der neun Patienten wurde in den Tagen vor der Untersuchung wegen zunehmender Antriebslosigkeit und depressiver Stimmung mit Dibenzepin (Noveril^{*}) behandelt. Da hierin ein Verstoß gegen die Untersuchungsbedingungen besteht, können die Daten und Befunde dieses Patienten in dieser Gruppe nicht gewertet werden.

Die Dauer der Behandlung bei den restlichen acht Patienten betrug im Mittel $32,9 \pm 12,9$ Tage, der Mittelwert der während dieser Zeit verabreichten durchschnittlichen Haloperidol-Tagesdosen $25,7 \pm$

* Firmenname

11,0 mg. Zur Behandlung aufgetretener extrapyramidalmotorischer Störungen wurde den Patienten individuell verschieden insgesamt zwischen 0 und 456 mg Biperiden verabreicht, was für die Zeitdauer der jeweiligen Behandlung einer mittleren Tagesdosis von 0 bzw. 7,7 mg entspricht.

Die Geschlechtsverteilung ♂ : ♀ in dieser Gruppe betrug 4 : 4, das Durchschnittsalter $31 \pm 13,7$ Jahre.

Unter den Diagnosen fanden sich einmal die Hebephrenie, einmal die katatone, viermal die paranoide Form der Schizophrenie, einmal die akute schizophrene Episode und einmal eine schizoaffektive Psychose.

4.3.1 APOMORPHIN-INDUZIERTER HGH-AUSSCHÜTTUNG

Wie in der Gruppe der behandelten Patienten kann auch hier bei zwei Patienten (Nr. 11,16) die Änderung des HGH-Spiegels nicht beurteilt werden, da die Basiswerte außerhalb des Normbereichs lagen. Die HGH-Serumwerte der restlichen sechs Patienten zum jeweiligen Abnahmezeitpunkt sind in Tab. 13 aufgeführt, ebenso die jeweils errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardabweichungen der Mittelwerte.

Tab. 13: Verhalten des HCH- Spiegels an $n = 6$ Patienten nach Absetzen der Behandlung, Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichung (s) und Standardabweichung des Mittelwertes ($s\bar{x}$)

Zeit Pat.Nr.	-60	-30	0	15	30	45	60	75	90	105	120
1	22,96	4,38	1,53	1,50	1,08	3,00	5,40	3,54	2,46	1,32	0,96
2	1,32	0,93	1,41	1,41	1,50	1,65	1,77	1,95	2,52	2,58	2,55
5	3,04	1,41	0,84	0,72	0,69	0,66	0,69	0,75	0,90	0,69	0,63
6	2,28	1,23	1,11	0,72	0,63	2,70	5,60	4,65	2,34	1,47	1,29
13	6,33	0	1,05	1,05	0,78	1,41	0,75	1,41	1,44	1,08	1,20
17	0,57	0,63	0,57	0,51	0,54	0,57	0,63	0,66	0,54	0,60	0,84
$\bar{x}$	6,08	1,72	1,09	0,99	0,87	1,67	2,47	2,16	1,70	1,29	1,25
s	8,51	1,52	0,36	0,40	0,36	1,01	2,38	1,61	0,86	0,72	0,68
$s\bar{x}$	3,47	0,68	0,15	0,16	0,15	0,14	0,97	0,66	0,35	0,29	0,28

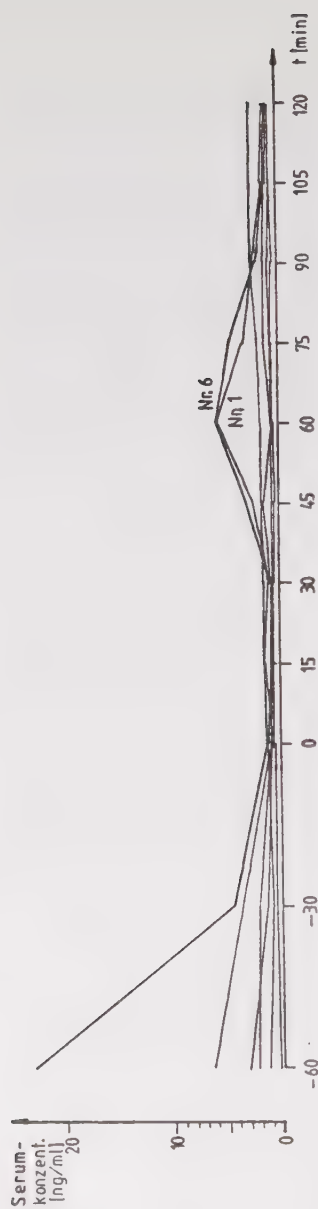


Abb. 8: HGH- Spiegel von $n = 6$ Patienten nach Behandlung

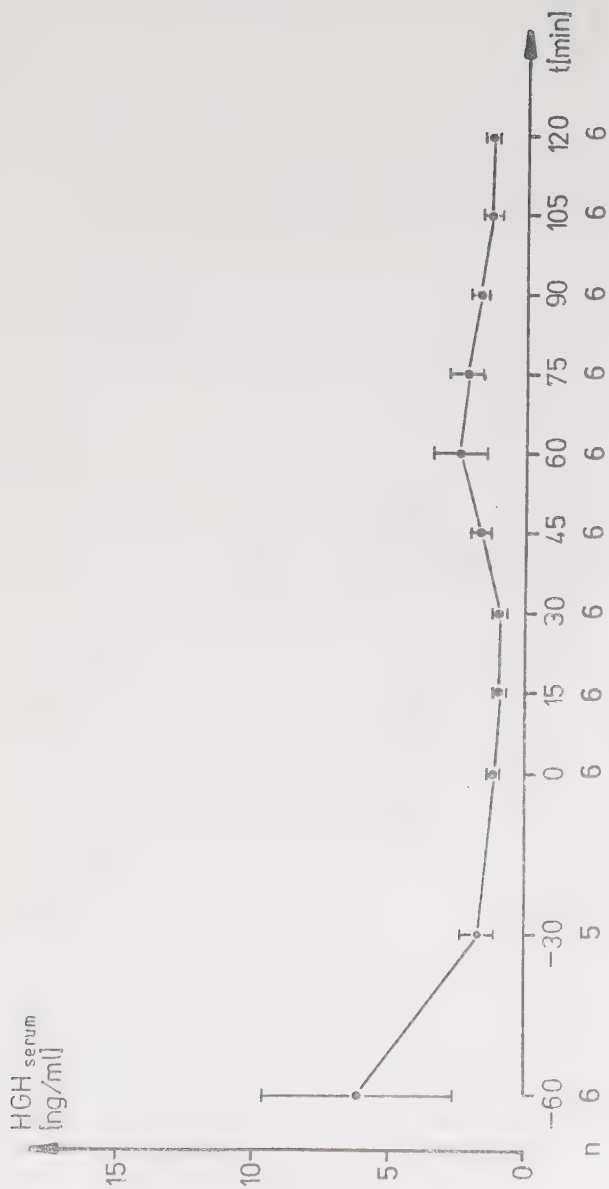


Abb. 9: HGH- Spiegel (Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte) von n = 6 (5) Patienten nach Behandlung

Das Verhalten der HGH-Serumkonzentrationen ist im Einzelnen in Abb. 8 und als Mittelwertekurve in Abb. 9 aufgetragen.

Die Δ HGH-Werte wurden auch hier wieder errechnet und sind mit ihrem Mittelwert, Standardabweichung und Standardabweichung des Mittelwertes aus Tab. 14 ersichtlich.

Tab. 14: Maximaler Anstieg des HGH- Spiegels (Δ HGH) nach Apomorphin bei n = 6 Patienten nach Behandlung

	HGH (ng/ml Serum)		Δ HGH
	t = 0	max.	
1	1,53	5,40	3,87
2	1,41	2,58	1,17
5	8,84	0,90	0,06
6	1,11	6,60	4,49
13	1,05	1,44	0,39
17	0,57	0,84	0,27
$\bar{x}$			1,71
s			1,96
$s\bar{x}$			0,08

Statistisch ergibt sich hieraus ein signifikanter ($p \leq 0,05$) Anstieg der HGH-Konzentration um durchschnittlich 116% im Vergleich zum Zeitpunkt 0. Dieser Anstieg ist hochsignifikant ($p \leq 0,005$) geringer als der Anstieg in der Gruppe der unvorbehandelten Patienten, andererseits ist verglichen mit

den unter neuroleptischer Behandlung stehenden Patienten statistisch keine signifikant höhere HGH-Ausschüttung nachweisbar.

Im Einzelnen kann nur bei zwei Patienten (Nr. 1,6) von einem augenscheinlichen, auch nur schwachen Anstieg der Wachstumshormonausschüttung gesprochen werden, sodaß die oben beschriebene signifikante Änderung des HGH-Spiegels wohl hauptsächlich durch diese beiden Patienten verursacht wird.

Die zwei Patienten unterschieden sich weder in der Dauer ihrer neuroleptischen Behandlung, noch in der Menge bzw. Dosis der ihnen verabreichten Medikamente vom Rest der Gruppe, abgesehen von der Tatsache, daß die mittleren Haloperidol Tagesdosen dieser beiden Patienten beide unterhalb des Mittelwertes lagen, d.h. daß ihnen zumindest keine hohen Dosen des Neuroleptikums verabreicht wurden.

4.3.2 SERUMPROLAKTINSPIEGEL NACH NEUROLEPTISCHER BEHANDLUNG

Die Prolaktinspiegel, sowie ihr Abfall Δ PRL nach Apomorphin und die jeweiligen Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardabweichungen der Mittelwerte sind in Tab. 15 aufgelistet.

Tab. 15: PRL- Spiegel und deren Veränderung (Δ PRL) durch Apomorphin absolut und in Relation zum Ausgangswert bei $n = 6$ Patienten nach Behandlung

	PRL (ng/ml Serum)		Δ PRL	
	-30	+60	=PRL +60 - PRL -30	%
1	6,82	3,08	-3,74	54,8
2	40,56	29,00	-11,56	28,5
5	41,72	39,30	-2,42	5,8
6	3,00	1,90	-1,10	36,7
11	2,56	1,58	-0,98	38,3
13	10,16	7,34	-2,82	27,8
16	4,16	2,92	-1,24	29,8
17	2,64	1,30	-1,34	50,8
$\bar{x}$	13,95	10,80	-3,15	
s	16,98	14,79	3,53	
s $\bar{x}$	6,00	5,23	1,25	

Die gemessenen PRL-Basiswerte sind hochsignifikant ($p \leq 0,0005$) niedriger als die der Patienten unter Behandlung, der Abfall beträgt im Schnitt ca. 64%. Sie sind jedoch gegenüber denen der unvorbehandelten Patienten noch signifikant ($p \leq 0,025$) erhöht und zwar durchschnittlich um den Faktor 4.

Die Abnahme des PRL-Spiegels gegenüber dem Basiswert nach Apomorphininjektion ist ebenfalls signifikant ($p \leq 0,025$) und beträgt im Mittel 34%, korreliert jedoch ebenfalls nicht mit dem Δ HGH.

4.3.3 ERGEBNISSE DER PSYCHOPATHOLOGIE

In Tab. 16 ist der psychische und der somatische Befund, sowie das subjektive Befinden der acht nach einer neuroleptischen Behandlung mit Haloperidol untersuchten Patienten in Zahlen ausgedrückt aufgelistet. Die errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardabweichungen der Mittelwerte sind ebenfalls aus Tab. 16 ersichtlich.

Auch hier wurde wie in den beiden anderen Gruppen bei der Wertung der Syndrome im Mittel die höchsten Werte im Paranoid-halluzinatorischen-Syndrom erzielt, an zweiter Stelle stand wieder das Residual-Defekt-Syndrom. Wieder hatten die Patienten Nr. 5 und 17 die höchsten Gesamtwerte und die höchsten Werte beim paranoid-halluzinatorischen, beim Residual-Defekt- und beim Halluzinatorisch-desintegrativen-Syndrom. Patient Nr. 5 zeigte auch einen verhältnismäßig hohen Wert in der Beurteilung des apathischen Syndroms. Andere Daten und Befunde dieser Patienten waren unauffällig.

Die psychopathologische Gesamtsymptomatik lag zahlenmäßig noch signifikant ($p \leq 0,05$) niedriger als in der unbehandelten Vergleichsgruppe. Bei den psychopathologischen Syndromen, insbesondere beim Paranoid-halluzinatorischen Syndrom, ist diesmal im Gegensatz zu den Ergebnissen unter Behandlung kein signifikanter Unterschied zur Gruppe der unvorbe-

handelten Patienten mehr nachweisbar.

Verglichen mit der Gruppe unter neuroleptischer Behandlung ist im psychopathologischen Befund keine signifikante Veränderung eingetreten, ebensowenig im subjektiven Befinden der Patienten, der somatische Befund hat sich jedoch signifikant ($p \leq 0,0025$) gebessert und zwar im Mittel um 38%.

4.3.4 NEUROLOGISCHE BEFUNDE

Aus Tab. 17 sind die neurologischen Befunde fünf bis sechs Tage nach Absetzen der neuroleptischen Behandlung zu ersehen.

Tab. 17: Neurologischer Befund bei $n = 8$ Patienten nach Absetzen der Behandlung

Pat.Nr.	Vegetat. Befunde	Neurol. Bef.	Webster R.-s	Simpson R.-s	Tremor	Akathisie
1	0	4	2	3	1	1
2	2	5	0	0	2	0
5	3	4	5	1	0	0
6	0	4	0	0	0	0
11	0	4	0	0	0	0
13	0	5	3	2	0	0
16	0	4	1	0	0	0
17	2	4	1	0	0	0
$\bar{x}$	0,9	4,3	1,5	0,8	0,4	0,1
s	1,2	0,5	1,8	1,2	0,7	0,4
$s\bar{x}$	0,4	0,2	0,6	0,4	0,3	0,1

Hieraus ergibt sich kein signifikanter Unterschied zu den Befunden unter Behandlung, aus den Mittelwerten der vegetativen Befunde, der WEBSTER-, der SIMPSON- Rating Scale, sowie von Tremor und Akathisie scheint aber zumindest eine absteigende Tendenz erkennbar.

4.3.5 PHYSIOLOGISCHE PARAMETER

Blutdruck und Puls blieben auch hier während des Versuchs relativ konstant, ebenso die Blutzuckerspiegel.

4.4 VERGLEICHENDE BETRACHTUNG DER ERGEBNISSE DERSELBEN PATIENTEN VOR UND UNTER NEURO-LEPTISCHER BEHANDLUNG

Um die intraindividuellen Veränderungen durch eine kurzzeitige neuroleptische Behandlung mit Haloperidol besser beurteilen zu können, werden im folgenden die erhaltenen Befunde und Parameter derselben Patienten miteinander verglichen, die sowohl unvorbehandelt als auch unter Behandlung untersucht wurden.

Wie aus Tab. 1 ersichtlich, sind dies die Patienten Nr. 5,8,11,15,16 und 17. Die Geschlechtsverteilung ♂ : ♀ bei diesen sechs Patienten beträgt 4 : 2, das Durchschnittsalter $31,8 \pm 12,2$ Jahre. Unter

den Diagnosen findet sich einmal eine Schizophrenia simplex, einmal die katatone und viermal die paranoide Form der Schizophrenie. Die Dauer der neuroleptischen Behandlung bis zum Tag der zweiten Untersuchung betrug durchschnittlich $22,5 \pm 5,4$ Tage, die mittlere Tagesdosis durchschnittlich $24,5 \pm 13,2$ mg Haloperidol, wobei die aktuellen Tagesdosen von 10 mg bis 60 mg reichten (Mittelwert $25,7 \pm 18,6$ mg). Gegen extrapyramidalmotorische Störungen wurden diesen sechs Patienten zwischen 0 und 160 mg Biperiden-Gesamtmenge verabreicht, die mittleren Tagesdosen reichten hier von 0 - 7,1 mg.

4.4.1 VERÄNDERUNGEN DER APOMORPHIN-INDUZIERTEN HGH-AUSSCHÜTTUNG

Bezüglich der Wertung der Apomorphintests reduziert sich die Zahl der zweimal regelrecht untersuchten Patienten auf fünf, da der Patient Nr. 16 beim zweiten Stimulationstest wegen erhöhter HGH-Basiswerte aus der Wertung ausgeschlossen werden mußte (siehe 4.2.1).

Das Verhalten der HGH-Spiegel der fünf wertbaren Patienten bei den beiden Stimulationstest ist im einzelnen aus den Tab. 3 und 8 ersichtlich und in Form von Mittelwertkurven in Abb. 10 aufgetragen.

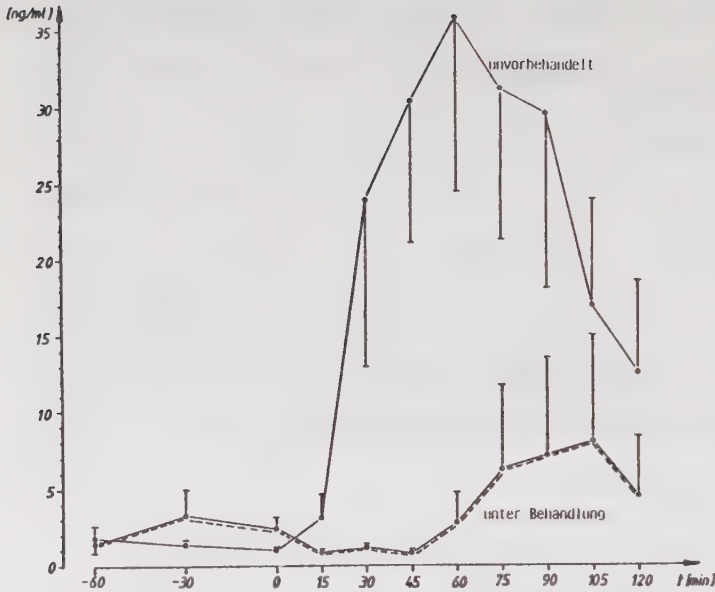


Abb. 10: HGH- Spiegel (Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte) von n = 5 (4) Patienten vor und unter Behandlung

Bei der Betrachtung der Δ HGH-Werte dieser fünf Patienten (siehe Tab. 4 und 9) ergibt sich ein signifikanter ($p \leq 0,0125$) Anstieg der HGH-Konzentration nach Apomorphin vor, nicht jedoch unter neuroleptischer Behandlung. Unvorbehandelt hatten alle fünf Patienten mit einem deutlichen, drei davon mit einem starken Anstieg des HGH-Spiegels im Serum reagiert. Unter Behandlung nur ein Patient (Nr. 11).

Die Abnahme der Δ HGH-Werte im folgenden als Δ (Δ HGH) bezeichnet geht aus Tab. 18 hervor. Hieraus ergibt sich für alle Patienten eine signi-

fikante ($p \leq 0,01$) Reduktion der Apomorphin-induzierten HGH-Ausschüttung unter Behandlung um durchschnittlich 93%. Auch beim Patient Nr. 11, der noch unter Behandlung eine Ausschüttung zeigte, liegt im Vergleich zum Wert vor Behandlung eine Reduktion von mehr als 50% vor.

Tab. 18: Veränderung des HGH- Anstiegs auf Apomorphin durch die Behandlung absolut und in Relation zum Ausgangswert

	Δ HGH		$\Delta(\Delta$ HGH)	
	vor Behandlung	unter Behandlung	(ng/ml Serum)	% vom Ausgangswert
5	17,04	0,51	-16,53	97,0
8	48,65	-3,84	-52,49	107,9
11	69,13	31,58	-37,55	54,3
15	31,71	-0,69	-14,40	105,0
17	34,93	-0,45	-35,38	101,2
$\bar{x}$	36,69	5,42	-31,27	93,08
s	22,98	14,71	15,88	22,06
s $\bar{x}$	10,28	6,58	7,10	9,87

Das $\Delta(\Delta$ HGH) korreliert weder in seinem Absolutwert, noch prozentual gesehen mit der Dauer der neuroleptischen Behandlung, mit der Haloperidol-Gesamtmenge, mit der durchschnittlichen Tagesdosis und ebensowenig mit der aktuellen Tagesdosis.

4.4.2 VERÄNDERUNG IM SERUMPROLAKTINSPIEGEL

Die PRL-Basiswerte der sechs Patienten vor und unter Behandlung sind im Einzelnen aus den Tab. 5 und 10 zu entnehmen. Der Anstieg des PRL-Spiegels vom Wert vor, zum Wert unter Behandlung ist im folgenden mit $\Delta^* \text{PRL}$ bezeichnet und jeweils in seinem Absolutwert sowie in einem Faktor relativ zum Ausgangswert in Tab. 19 aufgelistet.

Tab. 19: Veränderung der PRL-Basiswerte durch die Behandlung absolut und als Faktor in Relation zum Ausgangswert

	$\Delta^* \text{PRL}$ (ng/ml Serum)	Faktor = $\frac{\Delta^* \text{PRL}}{\text{PRL unverb.}}$
5	67,10	10,32
8	14,48	6,30
11	29,40	10,00
15	2,12	2,52
16	28,88	9,63
17	11,48	4,07
$\bar{x}$	25,58	7,14
s	22,90	3,35
$s\bar{x}$	9,35	1,37

Hieraus ergibt sich sowohl bezüglich des Absolutwertes, als auch der Relation ein signifikanter ($p \leq 0,025$ bzw. $0,0025$) Anstieg des PRL-Basispiegels unter neuroleptischer Therapie um den mittleren

Faktor 7,1 vom Wert vor Behandlung.

Weder der absolute noch der relative Anstieg des Serum-PRL korreliert mit den absoluten bzw. relativen Veränderungen im Δ HGH. Er ist auch nicht mit der Dauer der neuroleptischen Behandlung, der Haloperidolgesamtmenge, der mittleren oder aktuellen Tagesdosis korreliert.

4.4.3 VERÄNDERUNGEN IN DER PSYCHOPATHOLOGIE

Die Zahlenwerte der Patienten Nr. 5,8,11,15,16 und 17 sind im Einzelnen aus den Tab. 6 und 11 zu entnehmen.

Beim paarigen Vergleich der Werte ergibt sich weder in der psychopathologischen Gesamtsymptomatik noch bei der Betrachtung der einzelnen Syndrome eine signifikante Abnahme ihrer Ausprägung während der neuroleptischen Therapie. Die Werte des Residual-Defekt-Syndromes haben unter Behandlung sogar einen signifikanten ($p \leq 0,0125$) Anstieg erfahren, der durchschnittlich 20,5% beträgt.

Ebenfalls einen signifikanten ($p \leq 0,05$) Anstieg zeigte der somatische Befund, während das subjektive Befinden zumindest numerisch keine deutliche Änderung erkennen ließ.

Keine der Veränderungen im psychopathologischen oder im somatischen Befund korreliert mit den Veränderungen in der HGH-Ausschüttung ($\Delta(\Delta$ HGH))

oder im Prolaktinspiegel (Δ *PRL).

4.4.4 ÄNDERUNGEN IM NEUROLOGISCHEN BEFUND

Der neurologische Befund vor und unter Behandlung der Patienten Nr. 5,8,11,15,16 und 17 ist aus den Tab. 7 und 12 zu entnehmen.

Statistisch ergibt sich aus diesen Werten keine signifikante Änderung durch die neuroleptische Behandlung, auch nicht in SIMPSON- und WEBSTER-Skalen, in denen ein leichter Anstieg der Werte augenscheinlich ist.

Insbesondere ein Patient (Nr. 17) zeigte hier, sowie bei den vegetativen Befunden einen deutlichen Anstieg, wobei ansonsten auffällt, daß dieser Patient in der Gruppe die größte Menge Biperiden/Tag (7,1 mg) erhielt.

4.5 VERGLEICHENDE BETRACHTUNG DER ERGEBNISSE DERSELBEN PATIENTEN UNTER UND NACH NEURO- LEPTISCHER BEHANDLUNG

In folgendem Kapitel werden jetzt die erhaltenen Befunde und Meßparameter derselben Patienten miteinander verglichen, die sowohl unter als auch nach Behandlung mit Haloperidol untersucht wurden.

Wie aus Tab. 1 ersichtlich ist, sind dies die Patienten Nr. 1,2,5,6,11,13,16 und 17. Diese Gruppe

ist identisch mit der nach Absetzen der Behandlung untersuchten Patientengruppe (siehe 4.3).

Die Dauer der Behandlung bis zur ersten Untersuchung betrug im Mittel $27,1 \pm 7,8$ Tage, der Mittelwert der während dieser Zeit verabreichten durchschnittlichen Tagesdosen $26,3 \pm 11,4$ mg, die aktuellen Tagesdosen lagen zwischen 5 und 60 mg Haloperidol (Mittelwert $25,3 \pm 18,8$ mg) ansonsten erhielten diese Patienten Biperiden in einer Gesamtmenge von 0 - 328 mg, bzw. 0 - 7,8 mg/Tag.

Dauer der Behandlung bzw. Medikation bis zur zweiten Untersuchung siehe ebenfalls unter 4.3.

4.5.1 APOMORPHIN-INDUZIERTE HGH-AUSSCHÜTTUNG

Bezüglich des wertbaren Apomorphintests reduziert sich die Zahl der zweimal regelrecht untersuchten Patienten auch hier wieder um zwei Patienten auf sechs, da bei Patient Nr. 11 beim ersten, bei Patient Nr. 16 bei beiden hier zu wertenden Untersuchungen erhöhte HGH-Basiswerte gemessen wurde und die HGH-Ausschüttung daher nicht beurteilbar ist.

Das Verhalten der HGH-Serum-Konzentration der sechs wertbaren Patienten (Nr. 1,2,5,6,13,17) ist im Einzelnen aus den Tab. 8 und 13 ersichtlich und in Form von Mittelwertkurven in Abb. 11 aufgetragen.



Abb. 11: HGH- Spiegel (Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte) von n = 6 (5) Patienten oben unter Behandlung, unten nach Absetzen

Bei der Betrachtung der HGH-Werte dieser sechs Patienten (siehe Tab. 9 und 14) zeigt sich unter Behandlung kein signifikanter Anstieg, nach Absetzen der Behandlung aber ein leichtgradiger, signifikanter ($p \leq 0,05$) Anstieg der HGH-Konzentration auf Apomorphin. Unter neuroleptischer Therapie hatte keiner der Patienten mit einer Wachstumshormonausschüttung reagiert, nach Absetzen hatten zwei (Nr. 1,6) eine leichtgradige, ein Patient (Nr. 2) eine schwache und die restlichen drei eine nicht meßbare Reaktion gezeigt (siehe auch Abb. 8).

Aus Tab. 20 geht hervor, daß die Veränderung in der HGH-Ausschüttung unter und nach Behandlung - hier wieder als Δ (Δ HGH) bezeichnet - wohl aufgrund seines Absolutbetrages ($p \leq 0,05$) nicht jedoch aufgrund seiner prozentualen Änderung signifikant ist.

Auch hier korreliert das Δ (Δ HGH) weder mit seinem Absolutwert noch prozentual gesehen mit der Dauer der neuroleptischen Behandlung, mit der Haloperidolgesamtmenge oder mit der durchschnittlichen Tagesdosis.

Tab. 20: Veränderung des HGH- Anstiegs auf Apomorphin ($\Delta(\Delta \text{HGH})$) durch das Absetzen der Behandlung als Absolutwert und in Relation zum Ausgangswert

	ΔHGH		$\Delta(\Delta \text{HGH})$	
	unter Beh.	nach Beh.	(ng/ml)	% vom Ausgangsw.
1	0,87	3,87	3,00	345
2	0,66	1,17	0,51	77
5	0,51	0,06	-0,45	-88
6	0,09	4,49	4,40	4889
13	-0,48	0,39	0,87	181
17	-0,45	0,27	0,72	160
$\bar{x}$	0,20	1,71	1,51	927,3
s	0,58	1,96	1,81	1946,0
s $\bar{x}$	0,23	0,08	0,74	794,4

4.5.2 ÄNDERUNG DES PROLAKTINSPIEGELS

Die Prolaktinbasiswerte der acht Patienten unter und nach neuroleptischer Therapie sind im Einzelnen aus den Tab. 10 und 15 zu entnehmen.

Die Veränderung des Prolaktinspiegels vom Wert unter, zum Wert nach Behandlung ist im folgenden wieder mit $\Delta^* \text{PRL}$ bezeichnet und jeweils in seinem Absolutwert sowie in Prozenten relativ zum Ausgangswert (unter Behandlung) in Tab. 21 aufgelistet.

Tab. 21: Veränderung der PRL-Basiswerte (Δ^* PRL) durch das Absetzen der Behandlung absolut und in Relation zum Ausgangswert

	Δ^* PRL ng/ml Serum	%
1	-8,50	-55,5
2	-45,70	-53,0
5	-31,88	-43,3
6	-13,00	-81,3
11	-29,78	-92,1
13	-31,16	-75,4
16	-27,72	-87,0
17	-11,66	-81,5
$\bar{x}$	-24,93	-71,1
s	12,75	18,0
s $\bar{x}$	4,51	6,4

Aus diesen Werten ergibt sich ein hochsignifikanter ($p \leq 0,0005$) Abfall der unter Behandlung erhöhten Serumprolaktinspiegel bereits fünf bis sechs Tage nach Absetzen der Therapie um durchschnittlich $71 \pm 18\%$.

Der Abfall des PRL-Spiegels korreliert nicht mit dem Anstieg der HGH-Ausschüttung ($\Delta(\Delta \text{HGH})$), auch zu der Dauer der Behandlung bis zur ersten oder zweiten Untersuchung oder zur jeweiligen Medikation ist statistisch kein Zusammenhang ersichtlich.

4.5.3 ÄNDERUNG IM PSYCHOPATHOLOGISCHEN BEFUND

Der in Zahlen ausgedrückte psychopathologische Befund der Patienten Nr. 1,2,5,6,11,13,16 und 17 unter und nach neuroleptischer Behandlung ist ebenso wie der somatische Befund und das subjektive Befinden im Einzelnen aus den Tab. 11 und 16 zu entnehmen.

Statistisch ergibt sich aus dem Vergleich dieser Werte keine signifikante Änderung weder in der psychopathologischen Gesamtsymptomatik noch in den einzelnen Syndromen, auch nicht im subjektiven Befinden. Bezüglich des somatischen Befundes ist jedoch eine signifikante ($p \leq 0,05$) Abnahme der Symptomatik nach Absetzen des Neuroleptikums nachweisbar.

4.5.4 ÄNDERUNGEN IM NEUROLOGISCHEN BEFUND

Der neurologische Befund der acht Patienten unter und nach neuroleptischer Behandlung ist im Einzelnen aus den Tab. 12 und 17 zu entnehmen.

Der paarige Vergleich dieser Zahlenwerte zeigt in keiner der Befundqualitäten, auch nicht in der WEBSTER- oder der SIMPSON- Skala, eine signifikante Änderung durch das Absetzen der Therapie. Auch hier scheint jedoch zumindest in diesen beiden Skalen eine rückläufige Tendenz vorzuliegen.

4.6. SONDERFALL

Patient Nr. 8, ein 27-jähriger Mann mit der Diagnose einer Schizophrenia simplex wurde sowohl vor, unter als auch nach neuroleptischer Behandlung untersucht. Bis zur dritten Untersuchung war er 21 Tage mit Haloperidol behandelt worden, hatte insgesamt 445 mg Haloperidol verabreicht bekommen, was einer mittleren Tagesdosis von 11,7 mg entspricht. Nach Absetzen des Neuroleptikums war der Patient jedoch nicht frei von Psychopharmaka, wie es die Bedingungen vorschrieben, sondern er erhielt wegen zunehmender depressiver Stimmungslage Dibenzepin (Noveril*, Firma Wander Pharma, Nürnberg). Dieser Patient zeigte als einziger der nach neuroleptischer Therapie untersuchten Patienten eine hohe HGH-Ausschüttung mit einem Δ HGH von 31,69 ng/ml, wobei der Mittelwert des Δ HGH der anderen Patienten bei $1,71 \pm 1,96$ ng/ml lag. Das HGH des Patienten lag vor Behandlung an zweithöchster Stelle der unvorbehandelten Patienten (siehe Tab. 6 und Abb. 4), unter neuroleptischer Therapie war wie bei den meisten anderen Patienten keine HGH-Ausschüttung nachweisbar. Bezüglich des Serumprolaktins zeigte der Patient vor Behandlung einen normal niedrigen Spiegel, unter Therapie einen erhöhten

* Firmenname

und nach Absetzen wieder einen normal hohen Spiegel. Ansonsten ist bei dem Patienten noch eine deutliche Abnahme der paranoid-halluzinatorischen-Symptomatik und eine noch deutlichere Besserung im subjektiven Befinden während und auch nach der Behandlung erwähnenswert. Neurologisch bot der Patient zu keinem Zeitpunkt einen auffälligen Befund, insbesondere kam es unter Behandlung nicht zur ausgeprägten extrapyramidalmotorischen Störungen.

5. DISKUSSION

5.1 DOPAMIN-REZEPTOREMPFINDLICHKEIT BEI UN- VORBEHANDELTEN SCHIZOPHRENEN

Ausgehend von der Dopamin-Hypothese der Schizophrenie, die eine Überempfindlichkeit zentraler Dopamin-Rezeptoren postuliert, sollte in dieser Studie untersucht werden, ob bei schizophrenen Patienten mit einer akuten Symptomatik eine Überempfindlichkeit dopaminerger Rezeptoren im tubero-infundibulären System vorliegt, wie sie von anderen Untersuchern gefunden worden war (66,63). Als Indikator diente die Provokation der Wachstumshormonfreisetzung durch den Dopamin-Agonisten Apomorphin.

In der Tat zeigten drei der neun unvorbehandelten Patienten eine sehr starke Stimulierbarkeit der HGH-Ausschüttung, die als Überempfindlichkeit des tubero-infundibulären Dopamin-Systems interpretiert werden kann. Bei drei anderen unvorbehandelten Patienten war noch eine deutliche, bei zwei weiteren jedoch nur noch eine schwache, und bei einem Patient gar keine Reaktion der HGH-Freisetzung auf den Stimulus nachweisbar, sodaß sich im Vergleich mit Forschungsergebnissen anderer Autoren (63,66, 28) die Stimulierbarkeit der verantwortlichen Dopamin-Rezeptoren im Mittel nicht von der gesunder Vergleichspersonen unterschied. Andererseits be-

stand aufgrund der anderen Meßdaten wie Blutzucker, Puls und Blutdruck kein Anhalt dafür, daß die verschiedenen hohen Wachstumshormonfreisetzungen durch andere Einflüsse wie Stress, Hyper- oder Hypoglycämie hervorgerufen oder modifiziert wurden.

Diese unterschiedliche Reaktion, die auch von anderen Autoren beschrieben wird (63,66), konnte weder mit den unterschiedlichen Diagnosen in Zusammenhang gebracht werden, noch zeigten sich Korrelationen zu anderen Befunden der Untersuchung, wie z.B. der Psychopathologie.

Andererseits konnte nachgewiesen werden, daß der Dopamin-induzierte Anstieg der HGH-Spiegel nicht durch eine allgemeine Stressreaktion bedingt war, was auch durch andere Untersuchungen belegt ist (15,52).

Auch die Serumprolaktinbasiswerte, die allesamt subnormal waren - was wenn auch nur sehr zurückhaltend als Überaktivität der dopaminergen Inhibition interpretiert werden könnte -, aber andererseits auf die Gabe des Dopamin-Agonisten Apomorphin keine signifikante Abnahme mehr zeigten, korrelierten nicht mit der Höhe der HGH-Freisetzung. Andere Untersucher (60) fanden keinen Unterschied im Prolaktinspiegel von schizophrenen Patienten zu gesunden Vergleichspersonen.

Ein Absinken der ohnehin niedrigen PRL-Werte nach Apomorphin konnte nicht mit Sicherheit nachgewie-

sen werden, wobei dies möglicherweise an der Meßempfindlichkeit der verwendeten Methode lag, denn andererseits zeigen frühere Untersuchungen anderer Autoren (92) das Apomorphin zu einer Senkung normaler und erhöhter Prolaktinspiegel führt.

SCAPAGUINI u. a. (69a) konnten dagegen bei Tieren, ETIIGI u. a. (28) bei Menschen keinen Effekt niedriger Apomorphindosen auf die Serumprolaktinkonzentration finden.

Die Frage nach der Existenz überempfindlicher Dopaminrezeptoren bei "der Schizophrenie" kann somit aufgrund unserer Untersuchungen nicht generell bejaht werden, wohl aber scheint bei einigen Schizophrenen eine Überempfindlichkeit dopaminerger Systeme vorzuliegen, die aber nicht zwangsläufig mit anderen Besonderheiten im Krankheitsbild vergesellschaftet ist.

5.2 DOPAMIN-REZEPTOREMPFINDLICHKEIT UNTER HALOPERIDOL-THERAPIE

Unter einer vom klinischen Bild her gesehen effizienten neuroleptischen Therapie mit Haloperidol zeigte nahezu keiner der Untersuchten eine Stimulierbarkeit der HGH-Ausschüttung durch Apomorphin, was ohne Frage für eine Haloperidol-induzierte Hemmung der dopaminergen Bahnen spricht. Dies steht im Einklang mit zahlreichen anderen Untersuchungen,

die eine Blockade dopaminerger Rezeptoren durch Neuroleptika im allgemeinen und Butyrophenone im besonderen fanden (23,25,36,42,63,67).

Die unter Behandlung gemessenen Serum-PRL-Spiegel lagen im Mittel um ein vielfaches höher als die unbehandelten Patienten, was ebenfalls mit einer Blockade dopaminerger Rezeptoren durch das verabreichte Haloperidol zu erklären ist. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Untersucher (59,44), zudem ist die auf eine Hyperprolaktinämie zurückzuführende Nebenwirkung jeder neuroleptischen Behandlung in Form von Galaktorrhoe und Gynäkomastie allgemein bekannt.

Interessanterweise zeigt sich bei dieser Gruppe nach Gabe von Apomorphin eine leichtgradige, aber signifikante Abnahme des Prolaktinspiegels was darauf hindeutet, daß trotz Blockade durch Haloperidol eine wenn auch geringe Stimulation dopaminerger Systeme noch möglich scheint.

Der allgemeine psychopathologische Befund und vor allem die paranoid-halluzinatorische-Symptomatik hatte sich scheinbar im Mittel unter der Therapie mit Haloperidol signifikant gebessert, bei der vergleichenden Betrachtung identischer Patientengruppen, was leider zu einer weiteren Reduzierung der Gruppengröße an die Untergrenze der statistischen Auswertbarkeit der Untersuchung führte, ergab sich keine signifikante Änderung im psychopathologischen

Befund.

Diese Betrachtungsweise änderte jedoch nichts an den Ergebnissen bezüglich der HGH- und PRL-Ausschüttung, die intraindividuellen Veränderungen der Stimulierbarkeit dopaminerger Rezeptoren durch die neuroleptische Behandlung wurde hierdurch aber deutlicher.

So zeigten alle Patienten, die von uns vor und unter Behandlung untersucht wurden, zunächst eine deutliche bis starke Stimulierbarkeit dopaminerger Systeme, gemessen an der Apomorphin-induzierten HGH-Inkretion und hatten mit einer Ausnahme subnormale Prolaktinspiegel, unter Neuroleptika-Therapie waren die Stimulierbarkeit nahezu vollständig aufgehoben, die PRL-Werte um ein vielfaches erhöht. Lediglich einer der Patienten, die unvorbehandelt eine überschießende HGH-Ausschüttung zeigten, reagierte, wenn auch verzögert mit einem signifikanten HGH-Anstieg, und das obwohl er mit einer etwa doppelt so hohen Haloperidol-Tagesdosis wie der Rest der Gruppe behandelt war. Diese hier scheinbar unvollständige Blockierung dopaminerger Neuronen war allerdings aus anderen Meßparametern wie Serum-Prolaktin, Psychopathologie oder neurologischem Befund nicht zu ersehen.

Der Grund, warum der jedenfalls klinisch sichtbare Erfolg der Neuroleptika-Therapie nicht allgemein in einer signifikanten Veränderung des numerisch erho-

benen psychopathologischen Befundes erkennbar wurde ist wohl in der bekannten Problematik zu suchen, eine psychische Auffälligkeit bzw. deren Veränderung in Zahlen auszudrücken.

Auch im neurologischen Befund waren durch die neuroleptische Behandlung im Mittel keine signifikanten Veränderungen aufgetreten, abgesehen von einem Patienten, der trotz einer normal hohen Akineton-Tagesdosis eine ausgeprägte extrapyramidalmotorische Symptomatik zeigte, ohne daß dies wiederum mit einem besonders hohen Prolaktinspiegel oder einer besonders deutlichen Inhibition der HGH- Ausschüttung vergesellschaftet gewesen wäre.

Erklärbar wäre diese mangelnde Übereinstimmung von Veränderungen endokrinologischer und psychiatrisch-neurologischer Befunde, deren Abhängigkeit von dopaminergen Regulationsmechanismen erwiesen ist durch die auch von anderen Untersuchern (3) geteilte Auffassung, daß der Eigenständigkeit dopaminergere Systeme eine große Bedeutung zukommt, bzw. Veränderungen an tubero-infundibulären Dopamin-Rezeptoren nicht immer mit sichtbaren, gleichsinnigen Veränderungen im mesolimbischen System bzw. in der Substantia nigra korrelieren.

5.3 VERÄNDERUNG DER DOPAMIN-REZEPTOREMPFIND- LICHKEIT DURCH ABSETZEN DER NEUROLEPTISCHEN BEHANDLUNG

Auch hier wurden ausschließlich Patienten untersucht, von denen vergleichbare Befunde aus der Zeit unter Therapie mit Haloperidol zur Verfügung standen um intraindividuelle Veränderungen durch die vergleichende Betrachtung besser erkennen zu können. Die so untersuchte Gruppe unterschied sich unter Neuroleptika-Therapie in den Befunden bezüglich HGH-Ausschüttung, Prolaktinspiegel, psychopathologischem und neurologischem Befund nicht wesentlich von der vorbeschriebenen Gruppe.

Nach Absetzen des Haloperidols war bereits nach fünf bis sechs Tagen eine durchschnittlich leichtgradige Stimulierbarkeit der HGH-Inkretion auf Apomorphin sichtbar, die bei zwei Patienten deutlich ausgeprägt, aber bei weitem nicht vergleichbar mit Werten unbehandelter Schizophrener war. Die Serum-Prolaktinkonzentrationen waren jedoch bereits stark gegenüber den Vorbefunden abgefallen, lagen im Durchschnitt aber noch deutlich höher verglichen mit unbehandelten Patienten.

Dieses Ergebnis spricht für eine teilweise Reversibilität der Blockade von Dopamin-Rezeptoren im tubero-infundibulären System durch eine kurzzeitige Therapie mit Haloperidol und steht im Einklang mit

anderen Untersuchungen, die nach Absetzen einer langdauernden neuroleptischen Therapie, auch bei längerem medikationsfreiem Intervall, nur eine subnormale bis normale Stimulierbarkeit der HGH-Ausschüttung auf Apomorphin fanden (4,28).

Diese und unsere Ergebnisse stehen im Widerspruch zu Tierexperimenten die eine reaktive Übererregbarkeit dopaminergener Neuronen nach neuroleptischer Behandlung ergaben (12,22,32a,60a,77,81,83,84), wobei diese Hypersensibilität teils im tubero-infundibulären, teils im striären Dopaminsystem gefunden wurde.

Auch der psychopathologische und vor allem der neurologische Befund der von uns Untersuchten, von der neuroleptischen Behandlung mit Haloperidol abgesetzten Schizophrenen, zeigte keine Anhaltspunkte für eine Veränderung dopaminergener Bahnen im Sinne eines "Rebound" Effektes.

Die psychotische Symptomatik verschlechterte sich durch das kurzzeitige Absetzen des Neuroleptikums nicht wesentlich, dagegen konnte im somatischen Befund eine Besserung erzielt werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Stimulierbarkeit dopaminerger Rezeptoren im zentralen Nervensystem wurde anhand der Apomorphin-induzierten Wachstumshormonausschüttung bei akut an verschiedenen Formen der Schizophrenie Erkrankten vor, unter und nach Absetzen einer klinisch effizienten Behandlung mit Haloperidol überprüft und mit der ebenfalls dopaminerg regulierten Prolaktininkretion sowie psychopathologischen und neurologischen, insbesondere extrapyramidalmotorischen Veränderungen verglichen.

Eine Überempfindlichkeit von Dopamin-Rezeptoren, wie sie die Dopaminhypothese der Schizophrenie postuliert, konnte hiermit nur bei drei von neun Patienten gefunden werden, wobei dieser Befund nicht mit dem Prolaktinspiegel, einer bestimmten Form der Schizophrenie, einer besonderen psychopathologischen Symptomatik oder anderen Befunden in Beziehung stand.

Unter Behandlung zeigten nahezu alle Patienten eine Nichtstimulierbarkeit der Wachstumshormoninkretion, vergesellschaftet mit einem hohen PRL-Spiegel, was als Effekt einer weitgehenden Blockade dopaminerger Rezeptoren durch Haloperidol zu erklären ist.

Die Effizienz der neuroleptischen Therapie war leider durch die verwandte Methode (AMDP) nicht sicher

nachweisbar.

Bereits einige Tage nach Absetzen war bei fast allen eine mehr oder weniger deutliche Stimulierbarkeit der HGH-Ausschüttung sichtbar, parallel hierzu waren die PRL-Konzentrationen nahezu allgemein in den Normbereich abgesunken, ohne daß durch das Absetzen des Neuroleptikums eine Verschlimmerung der Psychose resultierte.

Eine reaktive Hypersensibilität von Dopamin-Rezeptoren, wie sie aus Tierexperimenten bekannt ist, kann hiervon nicht abgeleitet werden, wohl aber eine zumindest teilweise Reversibilität der bekannten Neuroleptika-bedingten Dopamin-Rezeptor-Blokade.

Korrelationen zwischen der Empfindlichkeit bzw. Unempfindlichkeit dopaminerger Rezeptoren im tubero-infundibulären System mit anderen erhobenen Befunden aus der Psychopathologie konnten weder vor, unter, noch nach der Therapie mit Haloperidol gefunden werden, eine Erkenntnis, die die Dopaminhypothese der Schizophrenie natürlich nicht widerlegt, aber darauf hindeutet, daß bei weiteren Untersuchungen die spezifischen Besonderheiten der unterschiedlichen Dopaminsysteme verstärkt beachtet werden sollte.

7 LITERATUR

- 1 ACKENHEIL, M.:
Antipsychotische Wirkung von Clozapin.
Habil.-Schriftl.
Fortschritte der Medizin 96, 220 (1978)

- 2 ACKENHEIL, M., H. HIPPIUS:
Clozapine.
In: Psychotherapeutic Drugs. Psychopharmacology
series. Usdin, E., Forrest, J.S.(ed.), Vol. 2,
923-956.
New York-Basel: M. Dekker Inc. 1977

- 3 ACKENHEIL, M., H. HIPPIUS, N. MATUSSEK:
Ergebnisse der biochemischen Forschung auf dem
Schizophrenie- Gebiet.
Nervenarzt 49, 634-649 (1978)

- 4 ACKENHEIL, M., M. ALBUS, F. MÜLLER, N.
MATUSSEK:
Growth Hormone (GH) Secretion in Schizophrenic
Patients.
in Vorbereitung

- 5 ANDEN, N.-E., A. RUBENSON, K. FUXE, T. HÖKFELT:
J. Pharm. Pharmac. 19, 627-629 (1967)

- 6 ANGRIST, B., GERSHON, S.:
Clinical response to several dopamine agonists
in schizophrenic and nonschizophrenic subjects.
In: Nonstriatal Dopaminergic Neuron. Advances
in Biochemical Psychopharmacology.
Costa, E., Gessa, G.L. (ed.) Vol 16, 677- 682.
New York: Raven Press 1977

- 7 ANGST, J., R. BATTIGAY, D. BENTE, P. BERNER, W.
BROEREN, F. CORNU, P. DICK, M.P. ENGELMEIER, H.
HEIMANN, K. HEINRICH, H. HELMCHEN, H.HIPPIUS,W.
PÖLDINGER, P. SCHMIDLIN, W. SCHMITT, P. WEISS:
Das Dokumentationssystem der Arbeitsgemein-
schaft für Methodik und Dokumentation in der
Psychiatrie (AMP).
Arzneim.-Forsch.(Drug res.) 19, 399-405 (1969)

- 8 Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumenta-
tion in der Psychiatrie (Hrsg.; redigiert von
C. Scharfetter):
AMP: Manual zur Dokumentation psychiatrischer
Befunde.
2. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York: Springer
1972

- 9 ATRENS, D.M., T. LJUNGBERG, U. UNGERSTEDT:
Modulation of reward and aversion processes in
the rat diencephalon by neuroleptics:
Differential effects of clozapine and
haloperidol.
Psychopharmacology 49, 97-100 (1976)
- 10 BAUMANN, U.:
Diagnostische Differenzierungsfähigkeit von
Psychopharmakologie- Skalen.
Arch. Psychiatr. Nervenkr. 219, 89-103 (1974)
- 11 BAUMANN, U., SCHNEIDEWIND, G., ANGST, J.,
HIPPIUS, H.:
Zur Entscheidungslogik bei Symptombewertungen.
Arch. Psychiatr. Nervenkr. 220, 225-235 (1975)
- 12 BIAZZI, A., G.B. FREGAN:
Behavioral, anti-dopaminergic, and prohypnotic
effects of neuroleptics during and after pro-
longed treatment. In: Long term effects of neu-
roleptics.
Adv. Biochem. Psychopharmacol., Vol 24, F.
Cattabeni, G. Racagni, P.F. Spano, E. Costa
(ed.), Raven Press, New York (1980)
- 13 BIRKMAYER, W., E. NEUMAYER:
Die Behandlung der DOPA-Psychosen mit L-
Tryptophan.
Nervenarzt 43, 76-78 (1972)
- 14 BLEULER, E.:
Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien.
Leipzig, Wien, Deuticke 1911
- 15 BROWN, W.A., D.T. KRIEGER, M.H. van WOERT, L.M.
AMBANI:
Dissociation of growth hormone and cortisol
release following apomorphine.
J.Clin. Endocrinol. Metab. 38, 1127-1130 (1974)
- 16 BROWN, G.M., J.A. SEGGIE, J.W. CHAMBERS, P.G.
ETTIKI:
Psychoendocrinology and growth hormone: A
review.
Psychoneuroendocrinology 3, 131-151 (1978)
- 17 BROWN, W.A., M.H. van WOERT, L.M. AMBANI:
Effect of apomorphine on growth hormone release
in humans.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 463-465 (1973)

- 18 BOYD, A.E., H.F. LEBOVITZ, J.B. PFEIFFER:
Stimulation of growth hormone secretion by
L-Dopa.
N. Engl. J. Med. 283, 1425-1429 (1970)
- 19 BUNNEY, B.S., jr, J.R. WALTERS, R.H. ROIH, G.K.
AGHAJANIAN:
Dopaminergic neurons: effect of antipsychotic
drugs and amphetamine on single unit activity.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 185, 560-571 (1973)
- 20 BUTCHER, L.L., N.-E. ANDEN:
Eur. J. Pharmac. 6, 255-260 (1969)
- 21 CARLSSON, A., M. LINDQUIST:
Effect of chlorpromazine or haloperidol on
formation of 3-methoxytyramine and normeta-
nephrine in mouse brain.
Acta Pharmacol. Toxicol. (KBH) 20, 140-144
(1963)
- 22 CHRISTENSEN, A.V., J. MØLLER NIELSEN:
Dopaminergic supersensitivity: Influence of
Dopamine Agonists and Drugs used for the
treatment of Tardive Dyskinesia. In: Long Term
effects of Neuroleptics. F. Cattabeni, G.
Racagni, P.F. Spano, E. Costa (ed.), Raven
Press, New York (1980)
- 23 CLEMENT-CORNIER, Y.C., J.W. KEBABIAN, G.L.
PETZOLD, P. GREENGARD:
Dopamine-sensitive adenylate cyclase in
mammalian brain: a possible site of action of
antipsychotic drugs.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 71, 1113-1117 (1974)
- 24 CONNELL, P.H.:
Amphetamine psychosis.
Mandsley Monographs, no. 5 London:
Oxford University Press 1958
- 25 CREESE, J., D.R. BURK, S.H. SNYDER:
Dopamine receptor binding: Differentiation of
agonist and antagonist states with 3H-Dopamine
and 3H-Haloperidol.
Life Sci. 17, 993-1002 (1975)
- 26 CREESE, J., D.R. BURK, S.H. SNYDER:
Dopamine receptor binding predicts clinical and
pharmacological potencies of antischizophrenic
drugs.
Science 192, 481-483 (1976)

- 27 DELAY, J., P. DENIKER, J.M. HARL:
Utilisation en thérapeutique psychiatrique
d'une phénothiazine d'action centrale élective
(4560 R.P.).
Ann. méd.-psychol. 110/2, 112-131 (1952)
- 28 ETTIGI, P., N.P.V. NAIR, S. LAL, P. CERVANTES,
H. GUYDA:
Effect of apomorphine on growth hormone and
prolactin secretion in schizophrenic patients,
with or without oral dyskinesia, withdrawn from
chronic neuroleptic therapy.
J. Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 39,
870-876 (1976)
- 29 ETTIGI, P., S. LAL, J.B. MARTIN, H.G. FRIESEN:
Effects of sex, oral contraceptives and glucose
loading on apomorphine- induced growth hormone
secretion.
J.Clin. Endocrinol. Metab. 40, 1094-1098 (1975)
- 30 ERNST, A.M.:
Psychopharmacologia 10, 316-323 (1967)
- 31 FINKELSTEIN, J.W., H.P. ROFFWARG, R.M. BOYAR,
J. KREAM, L. HELLMANN:
Age-related change in the twenty-four-hour
spontaneous secretion of growth hormone.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 665-670 (1972)
- 32 FORSMAN, A., R. ÖHMAN:
On the pharmacokinetics of Haldol* - Janssen.
Nord. Psyk. Tidsskr. 28, 441-448 (1974)
* Handelsname
- 32a GIANUTSOS, G., R.B. DRAWBAUGH, M.D. HYNES, H.
LAL:
Behavioral evidence for dopaminergic supersen-
sitivity after chronic haloperidol.
Life Sciences 14, 887-898 (1974)
- 33 GLICK, S.M., J. ROTH, R.S. YALLOW, S.A. BERSON:
The regulation of growth hormone secretion.
Recent Prog. Horm. Res. 21, 241-283 (1965)
- 34 GOODWIN, F.K.:
Psychiatric side effects of L-DOPA in man.
J. Am. Med. Assoc. 218, 1915-1920 (1971)
- 35 GRÄF, K.J., F. NEUMANN, R. HOROWSKI:
Endocr. 98, 598-605 (1976)

- 36 GULDBERG, H.C.:
Changes in amine metabolite concentrations in cerebrospinal fluid as an index of turnover. In: Metabolism of amines in the brain, proceeding of the symposium of british and scandinavian pharmacological societies, Edinburgh, July 1968. Hooper, G. (ed.), 55-64. London, Macmillan 1969
- 37 HAASE, H.J.:
Therapie mit Psychopharmaka und anderen seelisches Befinden beeinflussenden Medikamenten. Psychiatr. Repetitorium u. Merkblätter für d., d. psych. Kranke behandelt bzw. betreut. 4., erw. u. neubearb. Aufl. Stuttgart, NewYork: Schattauer 1977
- 38 Hersteller-Information:
Haldol-Janssen. Das weltweit bewährte Neuroleptikum mit der großen Indikationsbreite. Janssen GmbH Düsseldorf, Hal.-J./3.79
- 39 HUNTER, W.M., C.C. FOUSEKA, R. PASSMORE:
The role of growth hormone in mobilization of fuel for muscular exercise. Q. J. Exp. Physiol. 50, 406-416 (1965)
- 40 HÖKFELT, I., K. FUXE:
On the morphology and the neuroendocrine role of the hypothalamic catecholamine neurons. In: Brain- Endocrine Interaction. Medical Eminence: Stucture and Function, International Symposium Munich 1971. Knigge, K.M., Scott, D.E., Weindl, A. (ed.), 181-223. Basel: Karger 1972
- 41 JANOWSKI, D.S.; M.K. EL-YOUSEF, J.M. DAVIS:
The elicitation of psychotic symptomatology by methylphenidate. Compr. Psychiatry 13, 83-89 (1972)
- 42 KAROBATH, M., H. LEITICH:
Antipsychotic drugs and dopamine stimulated adenylate cyclase prepared from corpus striatum of rat brain. Proc. Nath. Acad. Sci. USA 71, 2915-2918 (1974)
- 43 KETY, S.S.:
Current biochemical approaches to schizophrenia. New Engl. J. Med. 276, 325-331 (1967)

- 44 KLEINBERG, D.L., G.L. NOEL, A.G. FRANTZ:
Chlorpromazin stimulation and L-Dopa suppression of plasma prolactin in man.
J. Clin. Endocr. Metab. 33, 873-876 (1972)
- 45 KNOFF, R.F., J.W. CONN, J.C. FLOYD, S.S. FAJANS, J.A. RULL, E.M. GUNTSCHE, C.A. TITFAULT:
The normal endocrine response to ingestion of protein and infusions of aminoacids: sequential secretion of insulin and growth hormone.
Trans. Ass. Am. Phys. 79, 312-321 (1966)
- 46 KRAEPELIN, E.:
Psychiatrie - Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 6. Aufl., II. Bd.
Leipzig: J.A. Barth 1899
- 47 KUSCHINSKY, K.:
Zum zellulären Wirkungsmechanismus von Neuroleptica.
Dt. Med. Wschr. 100, 1405-1408 (1975)
- 48 LAL, S.:
Clinical Studies with Apomorphine. In: Apomorphine and other Dopaminomimetics. Vol. 2: Clinical Pharmacology, G.N. Corsini, G.L. Gessa (ed.).
Raven Press, New York 1981
- 49 LAL, S., C. de la VEGA, T.L. SOURKES, H.G. FRIESEN:
Effect of apomorphine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels in human serum.
J. Clin. Endocrin. Metab. 37, 719-724 (1973)
- 50 LAL, S., G. IOLIS, J.B. MARTIN, G.M. BROWN, H. GUYDA:
Effect of clonidine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone in the serum of normal men.
J. Clin. Endocrin. Metab. 41, 827-832 (1975)
- 51 LAL, S., H. GUYDA, S. BIKADOROFF:
Effect of Methysergide and Pimocide on apomorphine-induced growth hormone secretion in man.
J. Clin. Endocrin. 44, 766-770 (1977)

- 52 LAL, S., J.B. MARTIN, C. de la VEGA, H.C. FRIESEN:
Comparison of the effect of apomorphine and L-dopa on serum growth hormone levels in man. Clin. Endocrin. 4, 277-278 (1975)
- 53 LAWSON, D.M., R.R. GALA:
Endocr. 96, 313-318 (1975)
- 54 LI, C.H., J.S. DIXON:
Human pituitary growth hormone. XXXII. The primary structure of the hormone: Revision. Arch. Biochem. 146, 233-235 (1971)
- 55 LI, C.H., I.A. BEWLEY:
Studies on plasmin-modified human growth hormone and its fragments. In: Growth hormone and Related Peptides. A. Pecile and E.E. Müller (ed.), 14-32
Excerpta Medica, Amsterdam (1976)
- 56 MacLEOD, R.M., H. KIMURA, J. LOGIN:
Growth hormone and Related Peptides. A. Pecile and E.E. Müller (ed.), pp. 14-32
Excerpta Medica, Amsterdam 1976
- 57 MARTIN, J.B.:
Brain regulation of growth hormone secretion. In: Frontiers in Neuroendocrinology, Vol. 4. L. Martini, W.F. Ganong (ed.), 129-168.
Raven Press New York 1976
- 58 MARTIN, J.B., S. LAL, G. TOLIS, H.G. FRIESEN:
Inhibition by apomorphine of prolactin secretion in patients with elevated serum prolaktin. J. Clin. Endocr. Metab. 39, 180-182 (1974)
- 59 MEITES, J.:
Catecholamine and prolactin secretion in non-striatal dopaminergic neurons. In: Nonstriatal Dopaminergic Neurons. Advances in Biochemical Psychopharmacology, Vol. 16. E. Costa, G.L. Gessa (ed.).
Raven Press New York 1977
- 60 MELTZER, H., E.J. SACHAR, A.C. FRANTZ:
Serum prolactin levels in unmedicated Schizophrenic patients.
Arch. Gen. Psychiatry 31, 564-569 (1974)

- 60a MØLLER-NIELSEN, J., A.V. CHRISTENSEN, B. FJALLAND:
Receptor blockade and receptor supersensitivity following neuroleptic treatment. In: Antipsychotic drugs: pharmacodynamics and pharmacokinetics. Sedvall, Uvnäs, Zottermann (ed.) 257-260.
Pergamon Press Oxford 1976
- 61 MOMBOUR, W., G. GAMMEL, D.v. ZERSEN, H. HEYSE:
Die Objektivierung psychiatrischer Syndrome durch multifaktorielle Analyse des psychopathologischen Befundes.
Nervenarzt 44, 352-358 (1973)
- 62 NAIR, N.P.V., S. LAL, P. CERVANTES, R. YASSA, H. GUYDA:
Effect of clozapine on apomorphine-induced growth hormone secretion and serum prolactin concentrations in schizophrenia.
Neuropsychobiology 5, 136-142 (1979)
- 63 PANDAY, G.N., D.L. GARVER, C. TAMMINGA, S. ERICKSEN, S. ALI, J.M. DAVIS:
Postsynaptic supersensitivity in schizophrenia. Am. J. Psychiatry 134, 518-522 (1977)
- 64 REICHLIN, S.:
Regulation of somatotrophic hormone secretion. In: Handbook of Psychology, Section 7: Endocrinology Vol. IV: The Pituitary Gland and its Neuroendocrine Control, Part 2, R.O. Greep, E.B. Astwood (ed.), 405-447
American Physiological Society, Washington 1974
- 65 ROOS, B.E.:
J. Pharm. Pharmac. 21, 263-269 (1969)
- 66 ROTROSEN, J., B.M. ANGRIST, S. GERSHON, E.J. SACHAR, F.S. MALPERN:
Dopamine receptor alteration in schizophrenia: Neuroendocrine evidence.
Psychopharmacology 51, 1-7 (1976)
- 67 ROTROSEN, J., B.M. ANGRIST, S. GERSHON, J. PAQUIN, L. BRANCHEY, M. OLESHANSKY, F. HALPERN, E.J. SACHAR:
Brit. J. Psychiat. 135, 444-456 (1979)

- 68 SACHAR, E.J.:
Endocrine research in psychiatry. In: Neuro-
transmission and disturbed behavior, Symposium
organized by the Interdisciplinary Society of
Biological Psychiatry.
Tenth anniversary 1966-1976. H.M. van Praag, J.
Bruinvels (ed.), 177-187.
Bohn, Scheltevan & Holkema, Utrecht 1977
- 69 SATHANANTHAN, G., B. ANGRIST:
Response threshold to L-Dopa in psychiatric
patients.
Biol. Psychiatry 7, 139-146 (1973)
- 69a SCAPAGNINI, U., P.L. CANONICO, F. DRAGO, G.
CLEMENTI, A. PRATO, C. BARALE, F. NICOLETTI:
Effects of Apomorphine on Inhibitory and
Excitatory DA-Receptors on Lactotropes. In:
Apomorphine and other Dopaminomimetics. Vol. 2:
Clinical Pharmacology G.U. Corsini, G.L. Gessa
(ed.).
Raven Press New York 1981
- 70 SCHALCH, D.S.:
The influence of physical stress and exercise
on growth hormone and insulin secretion in man.
J. Lab. clin. Med. 69, 156-169 (1967)
- 71 SCHÖNHÖFER, P.S., K. STOCK:
Therapeutischer Einsatz von Psychopharmaka. In:
Pharmakotherapie, klinische Pharmakologie.
Hrsg. von G. Füllgraff und D. Palm. 2. Auflage.
Stuttgart, New York, Fischer 1977
- 72 SEEMANN, P., T. LEE, M. CHAU-WONG, K. WONG
Antipsychotic drug doses and neuroleptic/ dopa-
mine receptors.
Nature 261, 717-719 (1976)
- 73 SEN, G., K.C. BOSE:
Rauwolfia serpentina, a new Indian drug for
insanitiy and high blood pressure.
Indian Med. Wld. 2 194 (1931); zitiert nach
L.S. Goodman, A. Gilman (ed.): The
Pharmacological Basis of Therapeutics. 4th Ed.
Macmillan: New York 1970
- 74 SIMPSON, G.M., J.W.S. ANGUS:
Simpson Rating Scale of Extrapyrimal Side
Effects.
Acta psychiat. scand. 212, 11-19 (1970)

- 75 SNYDER, S.H.:
Catecholamines in the brain as mediators of
amphetamine psychosis.
Arch. Gen. Psychiatry 27, 169-179 (1972)
- 76 STILLE, G., H. HIPPIUS:
Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neu-
roleptika (anhand von pharmakologischen und
klinischen Befunden mit Clozapin).
Pharmakopsychiatrie 4, 182-191 (1971)
- 77 SYMES, A.L., S. LAL, S.N. Young, D. TSANG, T.L.
SOURKES:
Europ. J. Pharmacol. 43, 173-179 (1977)
- 78 TAGLIAMONTE, A., R. TAGLIAMONTE, J. PEREZ -
CRUET, S. STERN, G.L. GESSA:
J. Pharmac. exp. Ther. 177, 475-484 (1971)
- 79 TAKAHASHI, S., H. KONDO, M. YOSHIMURA, Y. OCHI:
Growth hormone response to administration of
L-5-hydroxytryptophan (L-5-HPT) in manic-
depressive psychoses.
In: Psychoneuroendocrinology, N. Hatotani
(ed.), 32-38.
S. Karger, Basel 1974
- 80 TAKAHASHI, Y., D.M. KIPUIS, W.H. DAUGHADAY:
Growth hormone secretions during sleep.
J. Clin. Invest. 47, 2079-2090 (1968)
- 81 TARSY, D., R.J. BALDESSARINI:
Pharmacologically induced behavioral supersen-
sitivity to apomorphine.
Nature New Biology 245, 262 (1977)
- 82 UNGERSTEDT, U.:
Stereotactic mapping of the monoamine pathways
of the rat brain.
Acta physiol. Scand. 367, 1-122 (1971)
- 83 UNGERSTEDT, U., T. LJUNGBERG, B. HOFFER, G.
SIGGINS:
Dopaminergic supersensitivity in the striatum.
Advan. Neurol. 2, 57-65 (1975)
- 84 VOIGTLANDER, P.F. von, E.G. LOSEY, H.J.
TRIEZENBERG:
Increased sensitivity to dopaminergic agents
after chronic neuroleptic treatment.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 193, 88-94 (1975)

- 85 WALDMEIER, P.C., L. MAITRE:
On the relevance of preferential increases of mesolimbic versus striatal dopamine turnover for the prediction of antipsychotic activity of psychotropic drugs.
J. Neurochem. 27, 589-597 (1976)
- 86 WERNER, W., H.G. REY, H. WIELINGER:
Über die Eigenschaften eines neuen Chromogens für die Blutzuckerbestimmung nach der GOD/POD-Methode.
Z. Analyt. Chem. 252, 224 (1970)
- 87 WILK, S., E. WATSON, M.E. STANLEY:
Differential sensitivity of two dopaminergic structures in rat brain to haloperidol and to clozapine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 195, 265-270 (1975)
- 88 WÜTTKE, W., E. CASELL, J. MEITES:
Endocrinology 88, 738-741 (1971)
- 89 YALOW, R.S., S.A. BERSON:
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man.
J. Clin. Invest. 39, 1157 (1960)
- 90 YALOW, R.S., S.A. BERSON:
HGH and ACTH secretory response to stress.
Horm. Metab. Res. 1, 1-8 (1969)
- 91 YOUNG, D., W.B. SCOVILLE:
Paranoid psychosis in narcolepsy and the possible dangers of benzedrine treatment.
Med. Clin. North Am. 22, 637-646 (1938)
- 92 ZERSSEN, D.v.:
Die Beschwerden- Liste als Test.
Therapiewoche 21, 1908-1914 (1971)
- 93 ZERSSEN, D.v., D.-M. KOELLER, E.-R. REY:
Die Befindlichkeits- Skala (Bf-S) - ein einfaches Instrument zur Objektivierung von Befindlichkeits- Störungen, insbesondere im Rahmen von Längsschnittuntersuchungen.
Arzneimittel - Forsch. 20, 915-918 (1970)

Tab. 2:

AMDP-Merkmale zur Erstellung folgender psychopathologischer Syndrome:

1. Apathisches Syndrom:
gehemmt, verlangsamt, Gefühl der Gefühllosigkeit, Verarmungsgefühl, antriebsarm, antriebsgehemmt.
2. Depressives Syndrom:
gehemmt, verlangsamt; Schuldwahn, hypochondrischer Wahn, Verarmungswahn; ratlos, Störung der Vitalgefühle, deprimiert/traurig, hoffnungslos/verzweifelt, ängstlich, innerlich unruhig, klag-sam/jammerig, Insuffizienzgefühl, Schuldgefühl, Verarmungsgefühl; antriebsgehemmt, abends besser; Krankheitsgefühl, Suizidtendenzen.
3. Gehemmt-depressives Syndrom:
Auffassungsstörungen, Merkfähigkeitsstörungen, Gedächtnisstörungen, Schuldwahn, ratlos, deprimiert-traurig, hoffnungslos-verzweifelt, Insuffizienzgefühl, Schuldgefühl.
4. Halluzinatorisch-desintegratives Syndrom:
Wahndynamik, systematisierter Wahn, Stimmenhö-ren, optische Halluzinationen, Körperhalluzinationen, Geruchshalluzinationen, andere Sinnes-täuschungen, Störungen der Ichidentität, andere Entfremdungserlebnisse, Gedankenausbreitung, Gedankenentzug, Gedankeneingebung, sonstige Fremd-beeinflussung.
5. Hostilitätssyndrom:
mürrisch-dysphorisch, misstrauisch-feindselig, gespannt, motorisch unruhig, negativistisch, Mangel an Krankheitsgefühl, Mangel an Krankheitseinsicht, Ablehnung der Behandlung, Aggressionstendenzen, Aggressionshandlungen, ist nicht selbstständig, unselbstständig in Körperpflege, läßt unter sich, Beschäftigung erschwert, bettlägerig.
6. Hypochondrisches Syndrom:
umständlich, Hypochondrie, hypochondrischer Wahn, Verarmungswahn, Gefühl der Gefühllosigkeit, Störung der Vitalgefühle, ängstlich, klag-sam-jammerig.

7. Paranoid-halluzinatorisches Syndrom:
 Auffassungsstörungen, Kontenzationsstörungen;
 eingeengt, inkohärent/zerfahren; Wahnstimmung,
 Wahnwahrnehmung, Wahneinfall/-Gedanken, Wahndyna-
 mik, systematisierter Wahn, Größenwahn, Bezie-
 hungswahn, Beeinträcht.-Verfolgungswahn; Stim-
 menhören, optische Halluzinationen, Hörperhall./
 Körpergefühlsstörungen; Störungen der Ichidenti-
 tät, gedankeneingebung, sonst. Fremdbeeinflus-
 suserlebnisse; mißtrauisch/feindselig, ge-
 spannt, innerlich unruhig, ambivalent, affektiv
 inadäquat; antriebsarm, mutistisch, motorisch
 unruhig, negativistisch, Sprachzerfall/Neologismen;
 Kontakt vermindert, Mangel an Krankheits-
 einsicht, Ablehnung der Behandlung.

8. Psychoorganisches Syndrom:
 zeitliche Orientierungsstörungen, örtliche Ori-
 entierungsstörungen, situative Orientierungsstö-
 rungen, Orientierungsstörungen über eigene Per-
 son, andere Orientierungsstörungen, Auffassungs-
 störungen, Konzentrationsstörungen, Merkfähig-
 keitsstörungen, Gedächtnisstörungen, konfabula-
 tion, umständlich, perseverierend.

9. Residual- ("Defekt") - Syndrom:
 Auffassungsstörungen, Konzentrationsstörungen;
 verlangsamt, umständlich; Wahneinfall/Wahngedan-
 ken, systematisierter Wahn, Beziehungswahn, Be-
 einträchtigungs-Verfolgungswahn; Stimmenhören;
 Störungen der Ichidentität, Autismus; gefühls-
 verarmt, affektarm, mürrisch gereizt/dyspho-
 risch, mißtrauisch/feindselig, affektstarr; an-
 triebsarm, antriebsgehemmt, mutistisch.

LEBENS LAUF

- 11.06.1951 geboren in Murnau
Eltern: Rudolf Bartl, Bauunternehmer
Luise Bartl, Hausfrau
- 1957 - 1962 Volksschule Murnau
- 1962 - 1969 Math.-Naturw. Gymnasium Murnau
- 1969 - 1971 Werdenfels Gymnasium Garmisch
- 1971 - 1973 Wehrrersatzdienst
- 1975 - 1981 Studium an der Ludwig-Maximilian-Universität München
- 1976 Heirat
Ehefrau: Marianne Bartl, Krankengymnastin
Kinder: Julia, geboren 1978
Katja, geboren 1981
- 1981 - 1985 Assistenzarzt an der Urologischen Abteilung der Unfallklinik Murnau
- seit Sept. 85 Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses der Missionsbenediktinerinnen Tutzing

